

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**APLICACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA ECOGRAFÍA
TRIDIMENSIONAL PARA EL ESTADIAJE
PREQUIRÚRGICO EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO:
INFILTRACIÓN MIOMETRIAL, VOLUMEN Y
VASCULARIZACIÓN ENDOMETRIALES**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Gregorio López González

Bajo la dirección de los doctores

Jesús Salvador Jiménez López
José Manuel Hernández García

Madrid, 2012

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Ginecología



TESIS DOCTORAL

**Aplicación diagnóstica de la ecografía tridimensional
para el estadiaje prequirúrgico en el cáncer de
endometrio: infiltración miometrial, volumen y
vascularización endometriales**

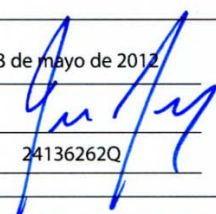
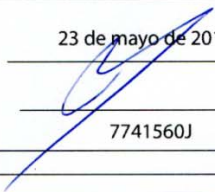
Autor: Gregorio López González

Directores: Jesús Salvador Jiménez López
José Manuel Hernández García

Madrid, 2012

INFORME DEL DIRECTOR/ES DE LA TESIS

La tesis cumple el objetivo marcado de identificar el papel relevante de la ecografía tridimensional en el diagnóstico preoperatorio de la paciente con adenocarcinoma de endometrio, permitiendo evaluar los parámetros de agresividad e infiltración tumoral que seleccionan la población para el tratamiento quirúrgico adecuado en cada caso. La metodología es adecuada, basada en un estudio estadístico detallado que permite la obtención de conclusiones válidas. En esta tesis se establece además el protocolo de manejo pre y postquirúrgico establecido según las características ecográficas valoradas del tumor.

Fecha	23 de mayo de 2012	Fecha	23 de mayo de 2012	Fecha	
Firma		Firma		Firma	
D.N.I	24136262Q	D.N.I	7741560J	D.N.I	

EVALUADORES ESPECIALISTAS EN LA MATERIA (7)

artº. 4.9 b y 4.9 c de la Normativa de desarrollo del R.D. 1393/2007 (Deberá indicarse cual de los especialistas está incluido en el programa de Doctorado)

Nombre Joaquín Montalvo Montes	<input checked="" type="checkbox"/> INTERNO	D.N.I 03403900S
Centro Hospital Clínico San Carlos. Facultad de Medicina. UCM.		
Nombre José Manuel Puente Águeda		D.N.I 51375108P
Centro Hospital Universitario 12 de Octubre		
Nombre		D.N.I
Centro		

APROBACIÓN DEL ÓRGANO RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE POSTGRADO (3)

(Se deberá reflejar la aprobación de la admisión a trámite por el Órgano Responsable del Programa de Postgrado, acompañando a este impreso los informes señalados en el art. 4.6, y los emitidos por los especialistas señalados en el apartado anterior, de acuerdo con la Normativa de Desarrollo de la UCM, del R.D. 1393/2007, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales.

Reunida la Comisión Permanente del Consejo de Departamento de Obstetricia y Ginecología, acuerdan informar FAVORABLEMENTE la presentación del trabajo para tesis doctoral que ha realizado D. Gregorio López González.

Fecha 23 de mayo de 2012

Firma



Agradecimientos

A mis padres, Marcelino y Pilar, por el esfuerzo y dedicación que nos han regalado tanto a mi hermana como a mí. Por habernos enseñado cuál es el camino que debemos seguir y que me ha llevado hasta aquí.

A Carlos, por sus consejos y paciencia durante la realización de esta tesis. Por haberme apoyado durante estos años y por dirigirme por el mundo de la ecografía tridimensional, con sus ideas y correcciones.

A mi hermana Pilar y a Óscar, por su ayuda a cada momento, estando ahí siempre que hacen falta. A mis sobrinas, Itziar y Andrea, que me animan con sus sonrisas e inquietudes.

A Ana Ramallo, Ana Granado, Carmen Navas y Olga Nieto, por su larga amistad y por haber empezado el camino de la ginecología conmigo, con tan buenos y malos momentos.

A José Luis Muñoz, que nos guió a mis compañeras y a mí durante los años de la residencia como tutor, y hoy continúa como guía en el quirófano y la Ginecología.

A Leticia Muñoz y Laura Marqueta, por ayudarme en la consulta de ecografía de los viernes cuando las he necesitado.

A Raquel Prieto, por sus múltiples consejos y detalles, que me han evitado muchas incomodidades en el momento de escribir la tesis.

A Alicia Cazorla, por su ayuda y aportaciones con las imágenes de Anatomía Patológica.

A Jesús Jiménez, que me ha animado a continuar con la tesis, por su supervisión y sus consejos, tanto para realizar este trabajo como para mi actividad profesional.

A José Manuel Hernández, por su ayuda en la supervisión del trabajo y sus correcciones, y haberme dado la oportunidad de disponer de los medios para realizarlo, lo que ha supuesto un esfuerzo para todos.

A la Unidad de Endoscopia Ginecológica del Hospital 12 de Octubre, por haber colaborado durante todos estos años en la selección de las pacientes y porque gracias a su dedicación se ha podido finalizar esta tesis.

A todo el personal de las consultas y los quirófanos de Ginecología porque su trabajo ha sido esencial para completar este estudio.

En fin, a todos mis compañeros del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital 12 de Octubre, por haber compartido juntos muchos momentos agradables y porque gracias a todos ellos he podido hacer esta tesis.

Auch aus Steinen, die einem in den Weg gelegt werden, kann man Schönes bauen.

También de las piedras que nos colocan en el camino se puede construir algo hermoso.

Johann Wolfgang von Goethe.

No hay inversión más rentable que la del conocimiento.

Benjamin Franklin.

Fuentes de financiación

Este trabajo ha sido realizado con la ayuda de una beca concedida por la Fundación Mutua Madrileña (Número de proyecto de beca: 2008-105).



Índice



Índice

Glosario de términos	1
1. INTRODUCCIÓN.	5
1.1. Epidemiología.	5
1.2. Factores de riesgo. Prevención primaria.	9
1.2.1. Obesidad.	10
1.2.2. Diabetes mellitus e hipertensión arterial.	11
1.2.3. Anovulación crónica. Síndrome de ovario poliquístico.	12
1.2.4. Exposición a estrógenos.	13
1.2.5. Tamoxifeno.	14
1.2.6. Factores menstruales.	14
1.2.7. Paridad.	15
1.2.8. Edad.	15
1.2.9. Dieta.	15
1.2.10. Predisposición genética.	16
1.2.11. Factores protectores del cáncer de endometrio.	16
1.3. Aspectos moleculares y fisiopatológicos del cáncer de endometrio.	18
1.3.1. Histopatología.	18
1.3.1.1. Estudio macroscópico.	18
1.3.1.2. Adenocarcinoma endometriode.	18
1.3.1.3. Adenocarcinoma no endometriode.	20
1.3.2. Alteraciones moleculares.	24
1.3.2.1. Estudio genético de los tumores tipo I.	24
1.3.2.2. Estudio genético de los tumores tipo II.	26
1.3.3. Angiogénesis tumoral.	28
1.4. Clínica del cáncer de endometrio.	32
1.5. Diagnóstico de la patología endometrial. Despistaje de la hemorragia postmenopáusica.	32
1.5.1. Biopsia endometrial.	33
1.5.2. Dilatación y legrado.	33
1.5.3. Histeroscopia diagnóstica.	34
1.5.4. Ecografía transvaginal.	35
1.5.5. Estrategia diagnóstica frente a la hemorragia postmenopáusica.	39
1.5.6. Despistaje del cáncer de endometrio.	41
1.6. Ecografía tridimensional en el diagnóstico del cáncer de endometrio.	42
1.6.1. Aspectos técnicos.	42
1.6.2. Cálculo del volumen en ecografía tridimensional.	44
1.6.3. Estudio de la vascularización en ecografía tridimensional.	46
1.6.4. Aplicación del volumen y vascularización de la ecografía tridimensional en la patología endometrial.	52
1.6.4.1. Estudio del volumen en la patología del endometrio.	52
1.6.4.2. Estudio de la vascularización en la patología del endometrio.	54
1.6.5. Otros usos de la ecografía tridimensional en ginecología y obstetricia.	56

1.7. Evaluación prequirúrgica del cáncer de endometrio.	57
1.7.1. Estudio básico.	58
1.7.2. Marcadores tumorales. Ca-125.	58
1.7.3. Diagnóstico de la infiltración miometrial.	60
1.7.3.1. Estudio intraoperatorio de la invasión miometrial.	61
1.7.3.2. Estudio ecográfico de la invasión miometrial.	62
1.7.3.3. Estudio con resonancia magnética de la invasión miometrial.	64
1.7.3.4. Estudio con tomografía computerizada y PET-TC de la invasión miometrial.	67
1.7.3.5. Estudios comparativos de la invasión miometrial.	68
1.8. Factores pronósticos del cáncer de endometrio.	69
1.8.1. Tipo histológico.	69
1.8.2. Grado histológico.	69
1.8.3. Estadiaje de la FIGO.	70
1.8.4. Invasión miometrial.	72
1.8.5. Invasión del espacio vascular.	72
1.8.6. Ploidía.	72
1.8.7. Edad.	73
1.8.8. Receptores hormonales.	73
1.8.9. Marcadores moleculares.	73
1.9. Estadiaje quirúrgico del cáncer de endometrio.	73
2. Hipótesis y objetivos.	79
2.1. Hipótesis.	79
2.1.1. Hipótesis nula.	79
2.1.2. Hipótesis alternativa.	79
2.2. Objetivos.	79
2.2.1. Objetivo principal.	79
2.2.2. Objetivos secundarios.	79
3. Material y métodos.	84
3.1. Material del estudio.	84
3.2. Diseño del estudio.	84
3.3. Criterios de inclusión.	84
3.4. Criterios de exclusión.	85
3.5. Variables estudiadas.	85
3.6. Protocolo de actuación.	89
3.7. Protocolo del estudio ecográfico.	89
3.8. Protocolo del cálculo del volumen y los índices de vascularización 3D.	92
3.9. Valoración de la resonancia magnética y anatomía patológica.	95
3.10. Análisis estadístico.	95
3.10.1. Estimación del tamaño muestral.	95
3.10.2. Análisis de las variables cualitativas y cuantitativas.	96
3.10.3. Estudio del valor diagnóstico de la prueba.	96

4. Resultados.	100
4.1. Selección de pacientes.	100
4.2. Análisis descriptivo.	101
4.2.1. Variables demográficas.	101
4.2.2. Características tumorales.	104
4.2.3. Variable analítica.	106
4.3. Análisis de las variables demográficas y tumorales.	106
4.3.1. Tipo histológico.	106
4.3.2. Grado histológico.	107
4.3.3. Infiltración miometrial.	109
4.3.4. Enfermedad extrauterina.	109
4.3.5. Enfermedad ganglionar.	110
4.4. Análisis de las variables ecográficas.	112
4.4.1. Análisis del grosor endometrial y miometrial.	112
4.4.2. Análisis del volumen endometrial.	117
4.4.3. Relación entre el grosor endometrial y volumen endometrial. Análisis comparativo de las curvas ROC.	123
4.4.4. Análisis de los índices de vascularización 3D-PD.	129
4.5. Valor diagnóstico para la detección de infiltración miometrial profunda.	149
4.5.1. Detección de infiltración miometrial profunda mediante ecografía tridimensional.	151
4.5.2. Análisis de los casos mal clasificados.	151
4.5.3. Detección de infiltración miometrial profunda mediante resonancia magnética.	156
4.5.4. Comparación entre ecografía tridimensional y resonancia magnética para la detección de infiltración miometrial profunda.	157
4.6. Regresión logística para el estudio de la infiltración miometrial.	158
4.7. Descripción de los costes y tiempos de consulta de la ecografía tridimensional y la resonancia magnética para la detección de infiltración miometrial profunda.	160
5. Discusión.	165
5.1. Características demográficas y tumorales.	165
5.2. Grosor endometrial en la valoración del cáncer de endometrio.	167
5.3. Volumen tumoral en la valoración del cáncer de endometrio.	169
5.4. Elección entre grosor y volumen endometriales.	172
5.5. Índices de vascularización 3D en la valoración del cáncer de endometrio.	174
5.5.1. Análisis del Índice de Vascularización (IV).	175
5.5.2. Análisis del Índice de Flujo (IF).	179
5.5.3. Análisis del Índice de Vascularización Flujo (IVF).	184
5.6. Utilidad de la ecografía 3D y sus índices de vascularización.	186
5.7. Diagnóstico de la infiltración miometrial profunda.	189
5.7.1. Diagnóstico de la infiltración miometrial con ecografía tridimensional.	189
Limitaciones.	191
5.7.2. Diagnóstico de la infiltración miometrial con resonancia magnética. Limitaciones.	194
5.7.3. Ventajas y desventajas de la ecografía tridimensional y resonancia magnética para el diagnóstico de la infiltración miometrial.	195

5.7.4.	Protocolo de diagnóstico de la infiltración miometrial profunda.	197
5.8.	Valoración del análisis de regresión logística para el estudio de la infiltración miometrial. 200	
5.9.	Valoración económica del diagnóstico prequirúrgico del cáncer de endometrio.	201
6.	Conclusiones.	206
7.	Bibliografía.	211
8.	Apéndices	236

Glosario de términos

3D-PD	Tridimensional Power Doppler
3D-PDA	Tridimensional Power-Doppler Angiography
ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologist
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
AUC	Área bajo la curva (Area Under Curve)
DM	Diabetes mellitus
ECO	European Cancer Observatory
FGF	Fibroblast Growth Factor (Factor de crecimiento de fibroblastos)
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
FMBV	Fractional Moving Blood Volume
HTA	Hipertensión arterial
HDF	Flujo de alta definición (High-Definition Flow)
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalo de confianza
ICC	Coeficiente de correlación intraclass
IF	Índice de flujo
IGF1	Insulin-like Growth Factor 1 (Factor de crecimiento insulínico 1)
IGFBP1	IGF Binding Protein 1 (Proteína 1 de unión a IGF1)
IGFIIR	Insuline-like Growth Factor II Receptor (Receptor de IGF 2)
IMC	Índice de Masa Corporal
IP	Índice de pulsatilidad
IR	Índice de resistencia
IV	Índice de vascularización
IVF	Índice de vascularización flujo
IVL	Invasión linfovascular

LR	Razón de verosimilitud (Likelihood Ratio)
MMR	Mismatch Repair (errores de emparejamientos)
MVD	Microvessel Density (Densidad microvascular)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PD-ECGF	Platelet-Derived Endothelial Growth Factor (Factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas)
PET-TC	Tomografía por emisión de positrones- tomografía computerizada
PFR	Frecuencia de repetición de pulsos (Pulse Repetition Frequency)
r	Coeficiente de correlación de Pearson
RM	Resonancia magnética
ROC	Receiver-Operating Characteristic
ROI	Region Of Interest
RR	Riesgo Relativo
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin (Globulina de unión a hormonas sexuales)
SOP	Síndrome de Ovario Poliquístico
TC	Tomografía computerizada
TGF- βRII	Transforming Growth Factor Beta Receptor II (Receptor 2 de TGF- β)
THS	Terapia hormonal sustitutiva
TNFα	Tumor Necrosis Factor Alfa (Factor de necrosis tumoral alfa)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Factor de crecimiento endotelial vascular)
VOCAL[®]	Virtual Organ Computer-aided Analysis
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo
WHI	Women's Health Initiative
WMF	Filtro de movimiento de pared (Wall Motion Filter)

Capítulo 1

Introducción



1. INTRODUCCIÓN.

El cáncer de endometrio es la patología maligna más frecuente en nuestro entorno, que afecta a un grupo de población con múltiples patologías asociadas. El correcto diagnóstico prequirúrgico supone un claro beneficio en el manejo individualizado de cada una de las pacientes, diseñando un tratamiento quirúrgico a medida que minimice los riesgos. La ecografía constituye una técnica accesible a todos los ginecólogos, de bajo coste y rápido acceso que puede mejorar la atención a estas pacientes.

1.1. Epidemiología.

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en los países desarrollados. A nivel mundial, ocupa la segunda posición entre los tumores ginecológicos detrás del cáncer de cérvix, debido a la mayor incidencia de éste último en los países menos desarrollados.

En España, el cáncer de cuerpo uterino es el tercero en frecuencia, detrás del cáncer de mama y el de colon-recto. Supone el tumor ginecológico más frecuente, ya que el cáncer de ovario ocupa el cuarto puesto y el de cérvix el octavo lugar. Según los datos recogidos correspondientes al año 2008 por el European Cancer Observatory (ECO)¹, el cáncer de útero afecta a 4427 mujeres (tasa de incidencia ajustada por edad 15,2/100.000) y provoca la muerte de 1187 pacientes (tasa de mortalidad ajustada por edad 3,1/100.000).

El European Cancer Observatory (ECO) recoge también los datos para los 27 países de la Unión Europea. En su informe de 2008¹ el cáncer de cuerpo uterino ocupa el cuarto lugar entre los cánceres más frecuentes, precedido por los de mama, colorrectal y pulmón. La incidencia de cáncer de endometrio fue de 55941 mujeres (tasa de incidencia ajustada europea por edad 16,2/100.000). El país con mayor incidencia es la República Checa (25,02/100.000) seguido por los países escandinavos y bálticos (>23/100.000). En el otro extremo se encuentran los países de la zona mediterránea con incidencias menores de 15/100000 y Rumanía con 8,9/100.000.

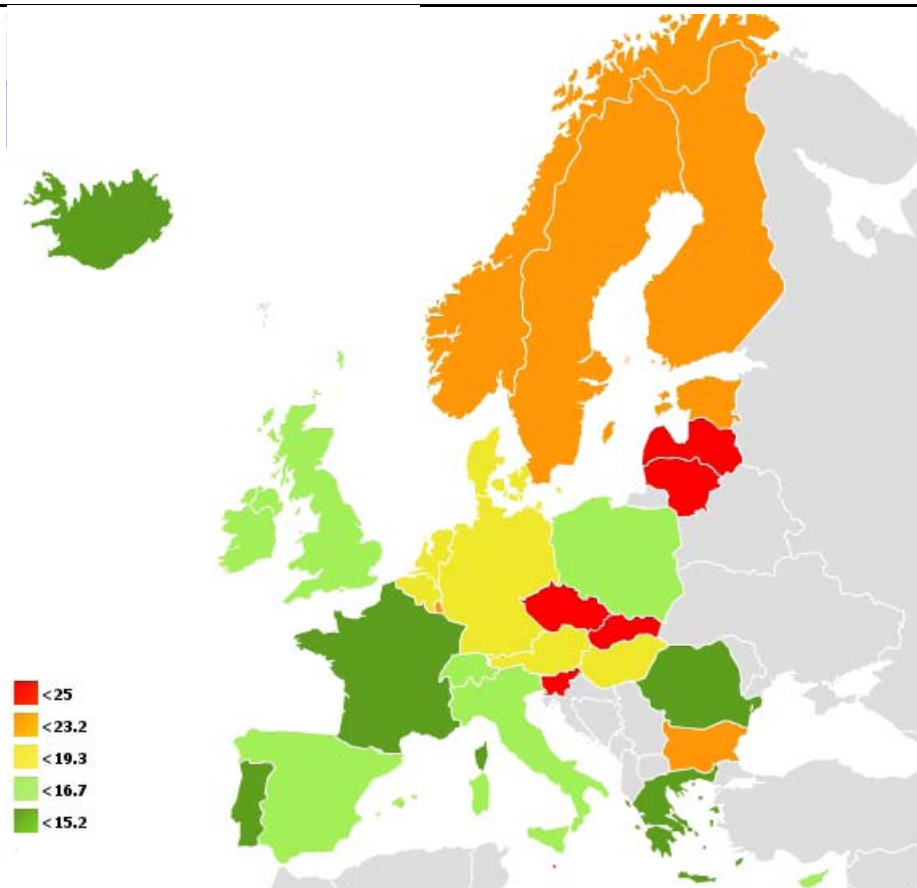


Figura 1. Tasa de incidencia ajustada por edad (por 100.000) en Europa. Extraído de ECO 2008¹.

La mortalidad en la Unión Europea fue de 12903 mujeres (tasa de mortalidad ajustada por edad 3,0/100.000). Las tasas de mortalidad ajustadas por edad presentan una distribución similar a la tasa de incidencia, máximas en Eslovaquia, República Checa, Letonia y Lituania (en torno a 5/100.000).

En Estados Unidos el cáncer de cuerpo uterino también ocupa el cuarto lugar en cuanto a incidencia². Los datos de incidencia y mortalidad son similares a los europeos (Tasa de incidencia ajustada por edad 16,5/100.000; tasa de mortalidad ajustada por edad 2,5/100.000)³.

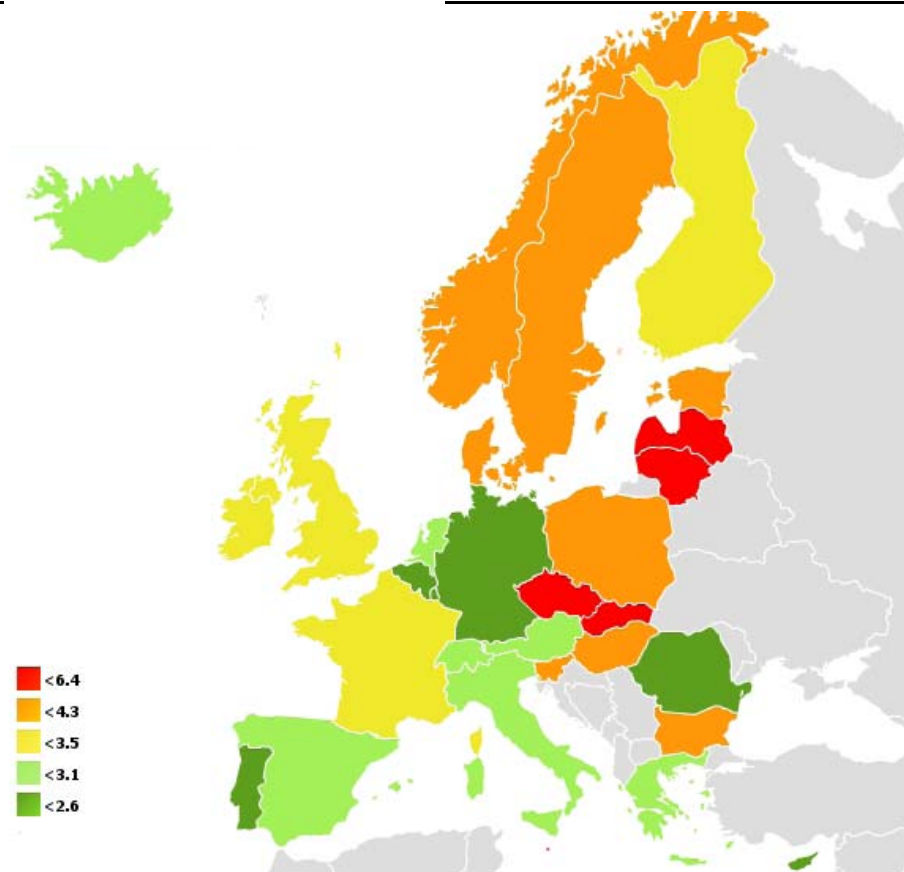


Figura 2. Tasa de mortalidad ajustada por edad (por 100.000) en Europa. Extraído de ECO 2008¹.

A nivel mundial existen importantes diferencias entre los países más y menos desarrollados. El proyecto Globocan 2008³ de la International Agency for Research on Cancer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud ofrece información mundial sobre incidencia y mortalidad del cáncer, distribuida por países y áreas geográficas. A nivel mundial, el cáncer de cuerpo uterino ocupa el sexto lugar por incidencia (tasa de incidencia ajustada por edad 8,2/100.000), siendo el segundo tumor ginecológico más frecuente detrás del cáncer de cérvix (15,3/100.000). El cáncer de mama es el tumor más incidente, seguido por el de cérvix. Estos datos varían si se analizan según la riqueza del país. En los países desarrollados, el cáncer de útero es el más incidente de los ginecológicos (tasa de incidencia ajustada por edad 13,0/100.000), por delante del cáncer de cérvix (9,1/100.000). El cáncer de útero es el cuarto tumor más frecuente detrás de los de mama, colon-recto y pulmón. En cambio en los países menos desarrollados, el cáncer de útero es mucho menos incidente (tasa de incidencia ajustada por edad 5,9/100.000), mientras que el cáncer de cérvix (tasa de incidencia ajustada por edad 17,8/100.000) es el segundo tumor en frecuencia detrás del cáncer de mama.

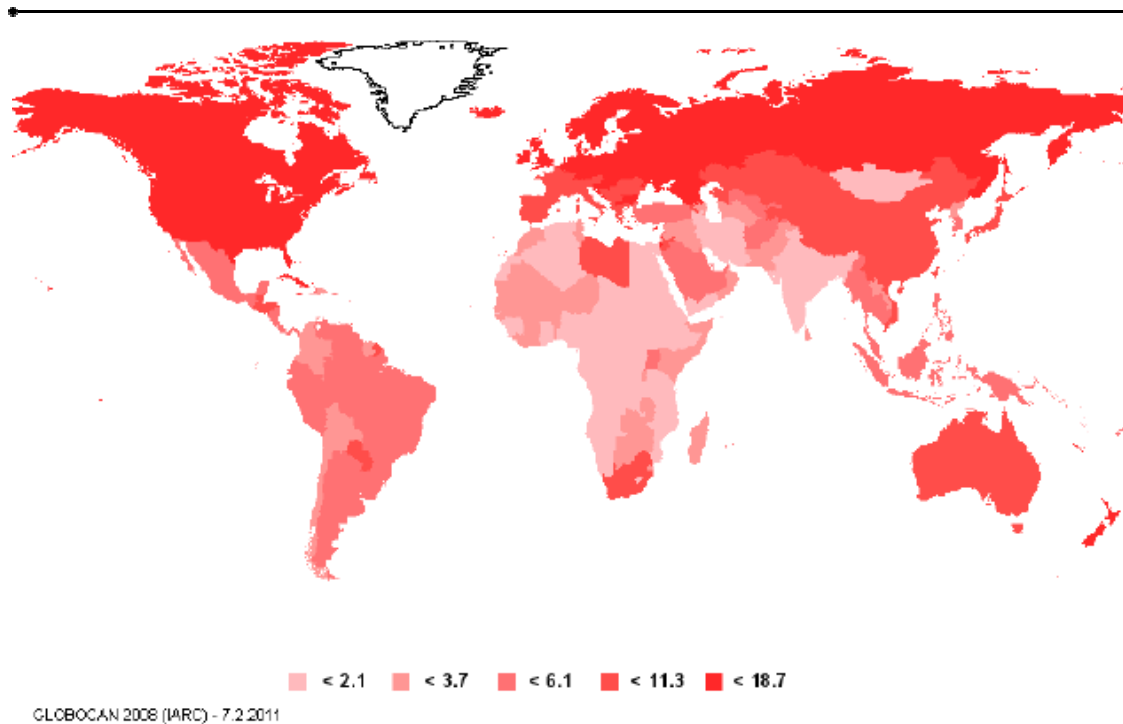


Figura 3. Tasa de incidencia ajustada por edad (por 100.000) en el mundo. Extraído de Globocan 2008³.

La mortalidad del cáncer de endometrio es relativamente baja, si la comparamos con otros tumores, debido al diagnóstico precoz. La tasa de mortalidad ajustada por edad a nivel mundial es de 2,0/100.000, muy inferior al cáncer de mama (12,5/100.000) o el cáncer de cérvix (7,8/100.000). En el grupo de países menos desarrollados la mortalidad es inferior (1,7/100.000) que en los más desarrollados (2,3/100.000).

Según los datos de la American Cancer Society de 2010⁴, la probabilidad de desarrollar un cáncer de endometrio durante la vida de una mujer es de 2,53%. Este tumor representa el 6% de los cánceres en mujeres, pero provoca el 3% de las muertes por patología maligna. Desde 1997 las tasas de incidencia han disminuido un 0,5% por año, mientras que las tasas de mortalidad han permanecido estables desde el principio de la década de los años 90.

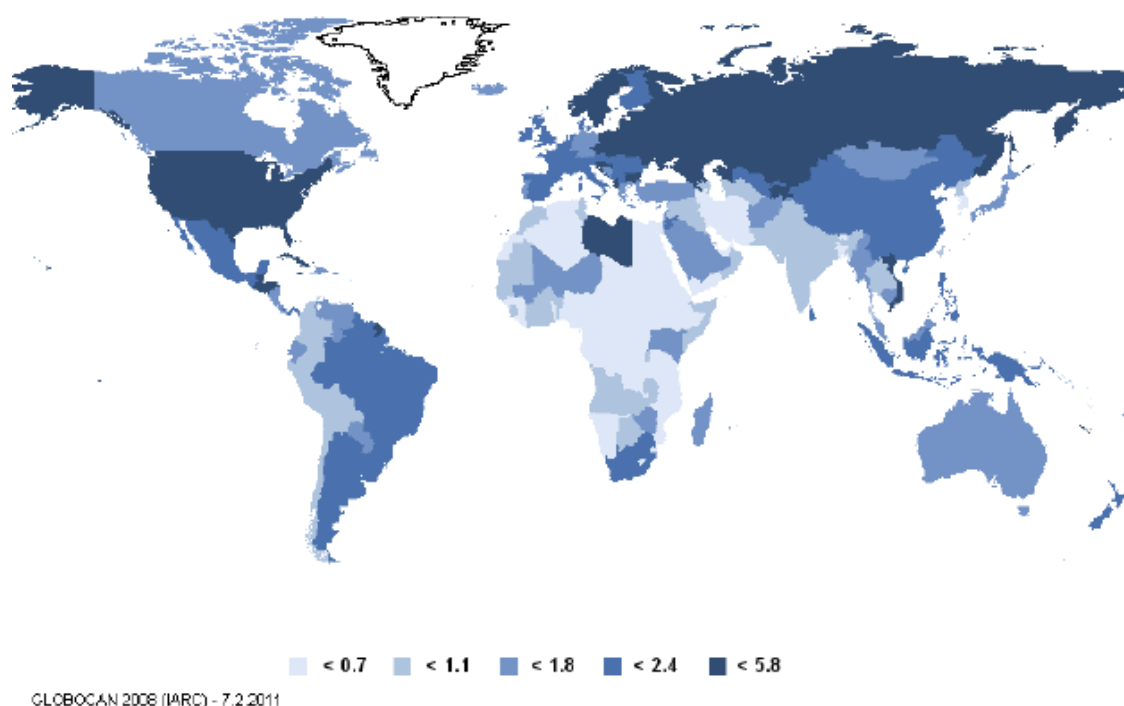


Figura 4. Tasa de mortalidad ajustada por edad (por 100.000) en el mundo. Extraído de Globocan 2008³.

1.2. Factores de riesgo. Prevención primaria.

El cáncer de endometrio es una neoplasia muy relacionada con el estilo de vida, como se puede comprobar en la distribución de incidencia según sean los países más o menos desarrollados. Está muy asociada con ciertos factores de riesgo, como la epidemia de obesidad que afecta de manera cada vez más frecuente a los países occidentales o la diabetes mellitus, el sedentarismo...⁵. El síndrome metabólico incluye la obesidad, la diabetes, la hipertensión y la dislipemia, y aunque inicialmente se definió como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, hoy se acepta también su asociación con el desarrollo de múltiples cánceres.⁶ Los estudios epidemiológicos han centrado sus esfuerzos en el cáncer de endometrio tipo I, mientras que los factores de riesgo del tipo II no están bien definidos⁷.

1.2.1. Obesidad.

La obesidad es un problema mundial de salud. El sobrepeso afecta al menos a 1.100 millones de personas y la obesidad a más de 300 millones. El problema se ha extendido además a los países en desarrollo, que han adoptado costumbres occidentales en su actividad física y alimentación. En Estados Unidos se calcula que los gastos en salud atribuibles a la obesidad suponen un 2-7% del total. Paralelamente a la obesidad aumentan los casos de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares⁸.

El aumento del peso corporal se asocia con un incremento de la mortalidad por cáncer, según distintos trabajos^{9, 10}. En el caso de las mujeres, aquéllas más obesas con índices de masa corporal (IMC) por encima de 40 presentaban una mortalidad debido a cáncer un 62% superior a las mujeres con peso normal. Se estima que un 20% de las muertes por cáncer en Estados Unidos se deben a la obesidad. Existe suficiente evidencia del efecto preventivo de la reducción de peso para los cánceres de colon, mama en postmenopáusicas, endometrio, riñón y esófago (adenocarcinoma).

Aproximadamente un 70-90% de las mujeres con cáncer de endometrio son obesas¹¹, lo que supone un riesgo adicional importante y una peor calidad de vida tras el tratamiento¹².

En un estudio de cohortes en adultos norteamericanos publicado en 2003⁹ se presentaron datos individualizados para el cáncer de cuerpo uterino. En mujeres extremadamente obesas (IMC >40) el riesgo relativo de muerte por cáncer de útero fue de 6,25, el mayor entre todos los tumores. El riesgo relativo de muerte aumentó además con el grado de obesidad. En mujeres con sobrepeso (IMC 25-29,9) el riesgo relativo fue de 1,5. En las mujeres obesas el riesgo se disparó, desde RR 2,53 (IMC 30-34,9) hasta RR 6,25 (IMC>40)⁹. Paradójicamente, las mujeres con obesidad extrema (IMC>40) tuvieron características histológicas tumorales favorables. Son más frecuentes los tumores de bajo grado, histología endometriode y estadios menos avanzados¹³.

El estímulo estrógeno sin oposición gestagénica es la teoría predominante para explicar el cáncer de endometrio. El efecto mitótico del estrógeno sobre el endometrio no está contrarrestado por la progesterona. La evidencia sugiere además que en las mujeres premenopáusicas el riesgo principal es el déficit de progesterona, antes que el exceso de estrógenos. En las mujeres postmenopáusicas, en cambio, el incremento plasmático de estrógenos tanto de origen externo como interno constituye el mayor riesgo para el desarrollo del tumor¹⁴.

El tejido adiposo constituye un activo órgano metabólico y endocrino que favorece la conversión de precursores androgénicos a estradiol por la enzima aromatasa y provoca de

este modo la proliferación celular e inhibición de la apoptosis en el endometrio^{10, 15}. Las mujeres con riesgo de cáncer de endometrio presentan niveles plasmáticos elevados de androstendiona y testosterona¹⁴.

La hiperinsulinemia es otro mecanismo conocido. El exceso de peso, el aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos, la escasa actividad física y la dieta poco saludable favorecen el aumento de insulina en sangre. La hiperinsulinemia crónica reduce la concentración sanguínea de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG, Sex Hormone Binding Globulin) aumentando la biodisponibilidad del estrógeno. Además la insulina promueve la síntesis del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF1, Insulin-like Growth Factor 1) que activa la proliferación celular e inhibe la apoptosis¹⁵. La hiperinsulinemia desarrolla también un hiperandrogenismo ovárico, asociado con anovulación y déficit de progesterona, como en el síndrome de ovario poliquístico¹⁴.

Se ha descrito la existencia de una proteína secretada por los adipocitos llamada adiponectina, cuyo papel es la reducción de la resistencia a la insulina. Los niveles bajos de adiponectina se correlacionan con hiperinsulinemia y resistencia insulínica. La adiponectina se asocia independiente e inversamente con el cáncer de endometrio¹⁶.

1.2.2. Diabetes mellitus e hipertensión arterial.

Las mujeres con diabetes e hipertensión tienen un riesgo aumentado de cáncer de endometrio. Estas enfermedades se incluyen dentro del llamado síndrome metabólico que también incluye la obesidad y dislipemia¹⁷. Mientras que los datos sobre dislipemia están limitados, está claro que la hipertensión y la diabetes son factores de riesgo independientes de la obesidad, a la que se asocian frecuentemente⁶.

La relación de la diabetes mellitus tipo 2 con el cáncer de endometrio está ampliamente demostrada. Aunque parte de la asociación puede deberse al aumento de peso que acompaña frecuentemente a la diabetes, el riesgo se mantiene al ajustar por el índice de masa corporal. En un estudio de cohortes sueco¹⁸ el riesgo relativo de cáncer de endometrio en mujeres diabéticas comparadas con no diabéticas era de 1,94. En las mujeres obesas y diabéticas este riesgo se disparaba hasta 6,39, en relación a mujeres no obesas y no diabéticas. Incluyendo además la inactividad física el riesgo relativo era de 9,61. Otros trabajos llegan a conclusiones similares con incrementos del riesgo por diabetes mellitus tipo 2 de entre 2 y 3 veces^{19, 20}. Algunos autores encuentran una relación dependiente de la obesidad, pero sólo en aquellos casos con IMC extremos²¹.

La hiperinsulinemia parece responsable del aumento de riesgo de cáncer de endometrio en estas mujeres²¹. Aquellas mujeres con mayor hiperinsulinemia, comprobada con el estudio del péptido C en muestras sanguíneas y ajustada por el IMC, tenían hasta 4,4 veces mayor riesgo de cáncer de endometrio comparadas con las mujeres con menor grado de hiperinsulinemia²². La hiperinsulinemia precede en varios años a la diabetes e incluso en este periodo previo a la enfermedad existe un riesgo aumentado de desarrollo del cáncer²³. Como se ha explicado previamente, la insulina actúa como factor de crecimiento, favorece la actividad de la IGF1 además de reducir la producción de la IGFBP1 (proteína de unión a IGF1), estimula la producción de andrógenos en el ovario e inhibe la síntesis de SHBG¹⁴.

La hipertensión arterial también tiene una asociación independiente aunque moderada con el cáncer de endometrio⁶. Aunque el mecanismo aún no está claro, se cree que la hipertensión puede bloquear y modificar la apoptosis celular. Por otro lado está relacionado con el IGF1 y su conocida influencia sobre el crecimiento celular y la progresión neoplásica²⁴.

Las mujeres con hipertensión sin otros factores de riesgo presentan una odds ratio para cáncer de endometrio de 1,2 a 2,1. Sin embargo se asocia frecuentemente con la obesidad y ambos factores de riesgo tienen un efecto sinérgico, puesto que multiplican el riesgo de cáncer de endometrio casi en 5 veces en mujeres expuestas²⁴.

1.2.3. Anovulación crónica. Síndrome de ovario poliquístico.

Las mujeres con anovulación crónica tienen una cantidad adecuada de estrógenos, pero sus ciclos anovuladores no están compensados por la secreción de progesterona. El estímulo estrogénico constante conduce a una hiperplasia endometrial y posteriormente a un cáncer de endometrio. El ejemplo clásico de anovulación crónica es el síndrome de ovario poliquístico (SOP), que también incluye infertilidad, resistencia a la insulina e hiperandrogenismo¹⁴.

El SOP es un trastorno metabólico complejo que afecta entre el 3 y 8% de las mujeres en edad reproductiva. La característica principal del SOP es el aumento de los niveles circulantes de testosterona y androstendiona. Sin embargo los niveles estrogénicos se encuentran habitualmente en niveles normales, similares a los de la fase mediofolicular de un ciclo normal. Los altos niveles intraováricos de andrógenos interfieren con el desarrollo folicular, causan anovulación, sin formación de cuerpo lúteo y la consiguiente falta de producción de progesterona¹⁴.

Aunque la mayoría de las mujeres con cáncer de endometrio son postmenopáusicas, entre un 5-30% de las pacientes afectadas tienen menos de 50 años²⁵. Muchos estudios de

cohortes y casos control han demostrado un incremento del riesgo de cáncer de endometrio en mujeres premenopáusicas con SOP. En un estudio de casos y controles australiano publicado en el año 2010²⁶ las mujeres con SOP tenían un riesgo cuatro veces mayor que aquellas sin este síndrome. El riesgo se atenuaba cuando se ajustaba por el índice de masa corporal, pero aún seguía siendo el doble que en mujeres sin SOP. Existía además una asociación positiva entre hirsutismo y periodos irregulares con el riesgo de cáncer de endometrio.

Entre las mujeres menores de 50 años con cáncer de endometrio el porcentaje de obesidad o sobrepeso es muy elevado. Sin embargo un 25% de este grupo tienen un peso normal ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$) con una alta proporción de nuliparidad, infertilidad, ciclos menstruales irregulares y tumores sincrónicos de ovario y endometrio. Este hecho sugiere que factores hormonales, como el SOP, pueden facilitar el desarrollo del cáncer de endometrio en mujeres jóvenes con peso normal²⁵.

1.2.4. Exposición a estrógenos.

A finales de la década de 1970 el incremento en el uso de terapias sustitutivas con estrógenos produjo un aumento en el número de cánceres de endometrio. Los estudios de esa época demostraron que el uso de estrógenos aumentaba el riesgo hasta 4,5 veces⁷. Está ampliamente aceptado que el uso de estrógenos en terapia única conduce al desarrollo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio. La progesterona se opone al efecto proliferativo del estrógeno y reduciría este riesgo²⁷.

El Million Women Study se diseñó para analizar el efecto de la terapia hormonal sobre el riesgo de cáncer de mama, pero se estudió también el efecto sobre el cáncer de endometrio²⁸. El escaso número de mujeres que utilizaban estrógenos solos tuvieron un riesgo aumentado de cáncer de endometrio significativo, con un riesgo relativo de 1,80. Esta relación fue más intensa en las mujeres no obesas que en obesas. El efecto se contrarrestaba con el uso de progesterona, siendo éste mayor si la paciente era obesa. El uso de preparados combinados continuos disminuyó el riesgo de cáncer de endometrio de manera significativa (RR 0,71). Sin embargo, en el estudio WHI (Women's Health Initiative) el uso de la terapia combinada de estrógeno y gestágeno producía un riesgo de cáncer de endometrio sin diferencias al del placebo²⁹.

Una revisión publicada en la Cochrane Database³⁰ también confirma el efecto nocivo del uso aislado de estrógenos. El riesgo de hiperplasia de endometrio aumenta con la duración

del tratamiento. El uso de estrógenos durante seis meses aumenta el riesgo en menor medida (OR 5.4 (95%IC 1,4 a 20.9)) que el uso durante 36 meses (OR 15 (95%IC 9,3 a 27,5)).

Además de la conversión periférica de andrógenos en el tejido adiposo, existen ciertos tumores ováricos productores de estrógenos relacionados con el desarrollo de hiperplasia y cáncer de endometrio¹⁴.

1.2.5. Tamoxifeno.

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno. Se usa como tratamiento y prevención del cáncer de mama puesto que inhibe el crecimiento de tejido mamario⁷. Sin embargo tiene efecto estrógeno en el endometrio y su uso se ha relacionado con el desarrollo de pólipos endometriales, hiperplasia, atrofia quística, adenomiosis, crecimiento de los miomas, carcinoma y sarcoma³¹.

Existe amplia evidencia de que el uso de tamoxifeno aumenta el riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio. Numerosos trabajos informan del doble de riesgo en estas mujeres, aunque el rango de aumento del riesgo según cada trabajo se sitúa entre 1,3 a 7,5 veces³¹. El riesgo no disminuye tras el cese del tratamiento sino que se mantiene varios años después. La duración del tratamiento también se asocia con mayor riesgo y es considerablemente mayor en mujeres con uso de tamoxifeno durante más de 5 años. Se produce también un efecto acumulativo y el riesgo relativo aumenta gradualmente con mayores dosis administradas de tamoxifeno³².

Existe controversia en cuanto a la malignidad y la histología de los tumores. Algunos estudios hablan de tumores endometrioides, de bajo grado y estadios precoces, similares a la población de mujeres no tratadas con tamoxifeno. Otros trabajos refieren tumores en estadios más avanzados y con histologías más desfavorables (tumores de células claras, serosos papilares, carcinosarcomas, adenosarcomas o tumores mullerianos mixtos)^{31, 32}. En estas mujeres la mortalidad por cáncer de endometrio fue significativamente superior a las no tratadas (33,3% frente a 2,6%)³².

1.2.6. Factores menstruales.

La menarquia precoz y la menopausia tardía son factores de riesgo para cáncer de endometrio. Las mujeres cuya menarquia fue a los 15 años o posterior tenían un tercio del riesgo de desarrollar el tumor frente a aquellas que comenzaron sus menstruaciones antes de los 10 años de edad. Del mismo modo aquellas con menopausia a los 55 años o más, tenían un riesgo de casi el doble que las mujeres que habían tenido la última regla antes de los 45 años⁷.

1.2.7. Paridad.

La gestación interrumpe la continua estimulación estrogénica además de producir altos niveles de progesterona, mecanismos que parecen ofrecer protección frente al cáncer de endometrio. Las mujeres que nunca han parido tienen un riesgo dos veces superior que aquéllas que sí tienen hijos⁷. El riesgo en las paciente nulíparas es más alto si además se asocia esterilidad, llegando a ser 3,5 a 8 veces superior^{5, 25}.

1.2.8. Edad.

El cáncer de endometrio es una enfermedad que ocurre habitualmente en mujeres postmenopáusicas, con edad media de 60 años. Aproximadamente la mitad de los cánceres de endometrio son diagnosticados en mujeres mayores de 65 años. La edad avanzada es un factor de mal pronóstico que se relaciona con tipos histológicos más agresivos³³. Además las pacientes más mayores son infratratadas quirúrgicamente si se comparan con las pacientes de entre 50 y 64 años, situación que también condiciona un peor pronóstico³⁴. Sin embargo un trabajo reciente, en mujeres mayores con tumores de pronóstico favorable (tumores endometrioides estadios I y II) y ajustado por otros factores, no encuentra un peor resultado en mujeres mayores de 70 años³³.

Otro grupo característico son las pacientes premenopáusicas menores de 50 años que suponen el 25% del total de los casos. La mayoría de estas mujeres son obesas y nulíparas, siendo frecuente también la diabetes y la hipertensión arterial. Los tumores endometrioides son los más frecuentes y existe una alta incidencia de tumores ováricos sincrónicos (19%)³⁵.

1.2.9. Dieta.

Los estudios sobre la relación entre dieta y cáncer de endometrio tienen resultados conflictivos. La dieta rica en grasas o el exceso de aporte calórico se han asociado en múltiples trabajos con cáncer de endometrio, mientras que en otros la asociación no existía o era débil³⁶. Los intentos de establecer el riesgo según pautas de alimentación, como la dieta mediterránea, tampoco han tenido éxito³⁷.

Se ha estudiado también el efecto de los fitoestrógenos, sustancias químicamente similares al estradiol³⁶. Parece que el uso de isoflavonas derivadas de la soja durante al menos 5 años podría asociarse con el desarrollo de hiperplasia endometrial³⁸.

1.2.10. Predisposición genética.

El síndrome de Lynch o cáncer de colon hereditario no polipoideo está causado por una mutación en uno de los genes reparadores de los errores de emparejamientos (MMR, mismatch repair). La prevalencia del síndrome varía entre 0,3 y 5,8% de la población. Los portadores de esta mutación tienen un mayor riesgo de cáncer de colon, endometrio, ovario, tracto urinario superior, estómago, etc^{39,40}.

El riesgo de cáncer de endometrio en estas mujeres es de 40-60% (edad media de 48 a 50 años). El riesgo descrito es incluso mayor que el de cáncer colorrectal (30-64%). Las portadoras de mutaciones en los genes MSH2 y MSH6 presentan un mayor riesgo, que las afectadas en otros genes. La histología tumoral es muy similar a la de los tumores esporádicos, aunque los tumores relacionados con mutaciones en MSH2 y MLH1 son más agresivos⁴⁰.

Se recomienda a estas mujeres de muy alto riesgo comenzar con pruebas anuales para la detección de cáncer de endometrio a partir de los 35 años⁴¹. El despistaje ginecológico es importante puesto que permite detectar otros tumores. Hasta un 61% de las mujeres diagnosticadas de un cáncer de endometrio pueden desarrollar un segundo cáncer primario y en más de la mitad de los casos con dos tumores primarios sincrónicos, uno de ellos es endometrial u ovárico⁴⁰. A la inversa, el riesgo a los 10 años de padecer un cáncer de endometrio después de un diagnóstico de cáncer colorrectal en mujeres con síndrome de Lynch es de 23,4% (95% IC, 15-36%) y de 1,6% (95% IC, 0,7-3,8%) en pacientes sin este síndrome³⁹.

1.2.11. Factores protectores del cáncer de endometrio.

- Anticonceptivos hormonales combinados.

Se ha demostrado una reducción del riesgo de cáncer de endometrio, siendo mayor el efecto protector cuanto mayor es la duración del uso. El efecto persiste varios años después de finalizar su utilización. Esta protección se puede explicar por el mantenimiento del estradiol endógeno en niveles bajos, además de mantener un aporte continuo de gestágenos durante al menos 21 días del ciclo, más que durante el ciclo menstrual natural¹⁴. El uso de píldora anticonceptiva combinada durante 12-23 meses reduce el riesgo en un 40%⁷.

- Tabaco.

Los estudios epidemiológicos han demostrado una relación inversa entre el fumar y el cáncer de endometrio. El tabaco reduce los niveles estrogénicos endógenos y adelanta la edad de la menopausia. El efecto parece mantenerse a lo largo del tiempo puesto que la reducción del riesgo afecta tanto a fumadoras como a exfumadoras⁷.

- Actividad física.

Muchos estudios han examinado la relación entre la actividad física y el cáncer de endometrio. La mayoría de los trabajos sugieren un beneficio del ejercicio físico, aunque no todos llegan a tener significación estadística⁴². La comparación entre estos trabajos también es difícil porque el método de valoración de la actividad física varía entre cada trabajo⁷. El efecto se produce por la reducción de estrógenos, al disminuir el almacén de grasa periférica, y por el aumento de la sensibilidad a la insulina y la reducción de sus niveles plasmáticos⁴².

En una cohorte de casi 100.000 mujeres norteamericanas, el ejercicio leve y moderado, incluyendo las actividades de la vida diaria, se asociaron con una disminución del riesgo de cáncer de endometrio, especialmente en mujeres con sobrepeso y obesas⁴². En otra cohorte de 110.000 mujeres, la disminución del riesgo (23%) se observó sólo en los casos de ejercicio físico intenso en mujeres con sobrepeso u obesidad, pero no en ejercicios leves o de la vida diaria. El número de horas sentado al día se asocia con un aumento de riesgo de cáncer de endometrio⁴³. Una revisión sistemática publicada en 2007 calcula una disminución del riesgo de OR 0,77 (95% IC, 0,70-0,85), basándose en 7 estudios de cohortes, en las mujeres con mayor actividad física⁴⁴.

- Dieta.

Las dietas ricas en vegetales parecen ser protectoras frente al cáncer de endometrio, pero la asociación de esta relación difiere mucho entre los distintos estudios. En algunos trabajos, una dieta que incluya la ingesta de verduras, vitamina E, carotenos, luteína y folatos parece reducir el riesgo⁴⁵. Sin embargo, un estudio prospectivo entre más de 110.000 mujeres no encontró un papel protector del consumo de frutas y verduras en el cáncer de endometrio⁴⁶. Parece existir también una relación inversa entre la ingesta de fibra y el riesgo de cáncer de endometrio. Un metaanálisis del año 2007 sugiere esta asociación, aunque el único trabajo prospectivo disponible hasta ese momento apunta hacia un aumento no significativo del riesgo⁴⁷. Otros autores han encontrado un efecto protector de un tipo específico de fibra, la lignina, pero no de la ingesta global de fibra⁴⁸.

A pesar de que la ingesta de alcohol se ha asociado con niveles elevados de estrógenos, no existe una relación clara con el cáncer de endometrio. Es más, existe una asociación inversa entre el consumo de una bebida al día y el riesgo de padecer este tumor⁴⁹.

1.3. Aspectos moleculares y fisiopatológicos del cáncer de endometrio.

1.3.1. Histopatología.

El cáncer de endometrio se clasifica en dos grandes categorías basadas en diferencias anatomopatológicas, epidemiológicas y de comportamiento clínico.

El cáncer de endometrio tipo I representa un 80% de los tumores endometriales. Son tumores endometrioides y se originan a partir de una hiperplasia endometrial provocada por un exceso estrogénico no compensado por progesterona. Son bien o moderadamente diferenciados y suelen tener buen pronóstico⁵.

El cáncer de endometrio tipo II reúne a tumores de alto grado con riesgo elevado de recidiva y enfermedad metastásica. Se asocian con atrofia endometrial y no son estrógeno dependientes. La histología es típicamente no endometrioide (básicamente tumores seroso papilares y de células claras)⁵.

1.3.1.1. Estudio macroscópico.

El cáncer de endometrio puede variar desde una masa polipoidea que ocupa la cavidad endometrial hasta nódulos o placas irregulares localizadas o difusas. La superficie tumoral es irregular y friable, de aspecto pálido, con focos de hemorragia o necrosis especialmente en tumores poco diferenciados. Es importante la determinación de la infiltración miometrial en el estadio tumoral que puede ser dificultosa por la distorsión producida por miomas o adenomiosis⁵⁰.

1.3.1.2. Adenocarcinoma endometrioide.

El tumor endometrioide presenta una proliferación formada por glándulas tubulares que recuerdan al tejido endometrial sano.

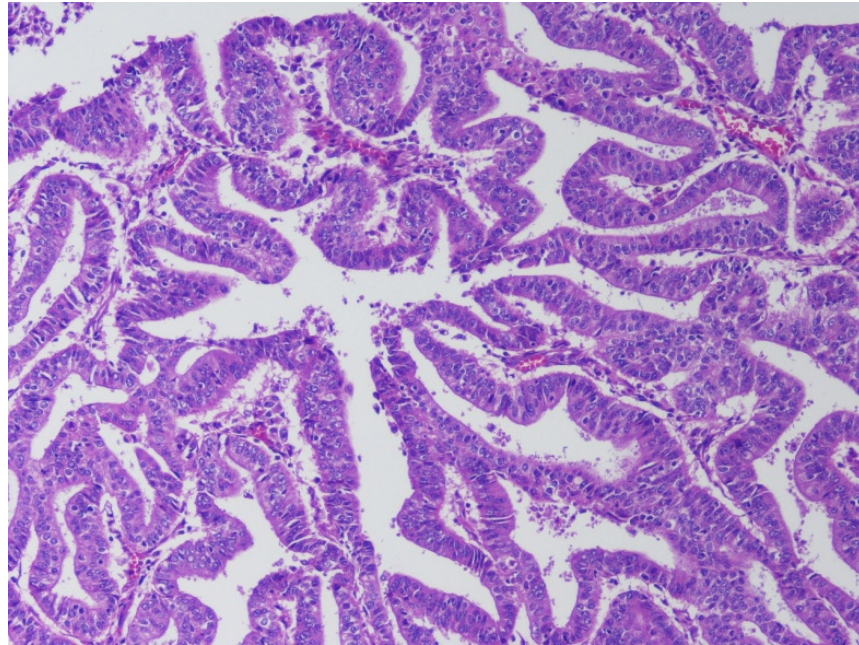


Figura 5. Carcinoma endometriode grado 1. Estructura glandular.

Se han descrito varios subtipos según las características anatomopatológicas.

- Variante secretora: Es un tumor raro. Bien o moderadamente diferenciado. Contiene vacuolas de glucógeno en la mayoría de las células neoplásicas, semejante al endometrio secretor.
- Variante villoglandular: Presenta un patrón de largas papilas con un fino eje fibrovascular. Es también poco frecuente.
- Variante de células ciliadas: Es otra variedad rara y bien diferenciada. Las glándulas están revestidas predominantemente por células ciliadas.
- Variante con diferenciación escamosa: Suponen el 25% de los carcinomas endometrioides. Conocidos previamente como adenoacantomas o carcinomas adenoescamosos, tienen focos de diferenciación escamosa. El comportamiento depende del grado del componente glandular y de la invasión miometrial, como en los carcinomas endometrioides típicos⁵⁰.

La variante endometriode se clasifica además por su grado tumoral según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Este sistema es el más utilizado y posee gran importancia pronóstica. El grado arquitectural se basa en el crecimiento sólido del componente glandular. El grado 1 posee menor de un 5% de componente sólido, el grado 2 entre 6-50% y el grado 3 presenta más de un 50%. El grado nuclear se establece según las características del núcleo celular. La presencia de atipia nuclear (grado 3) aumenta en un nivel

el grado arquitectural. Esta clasificación no se aplica en tumores no endometrioides que se consideran de alto grado (G3)^{5, 50}.

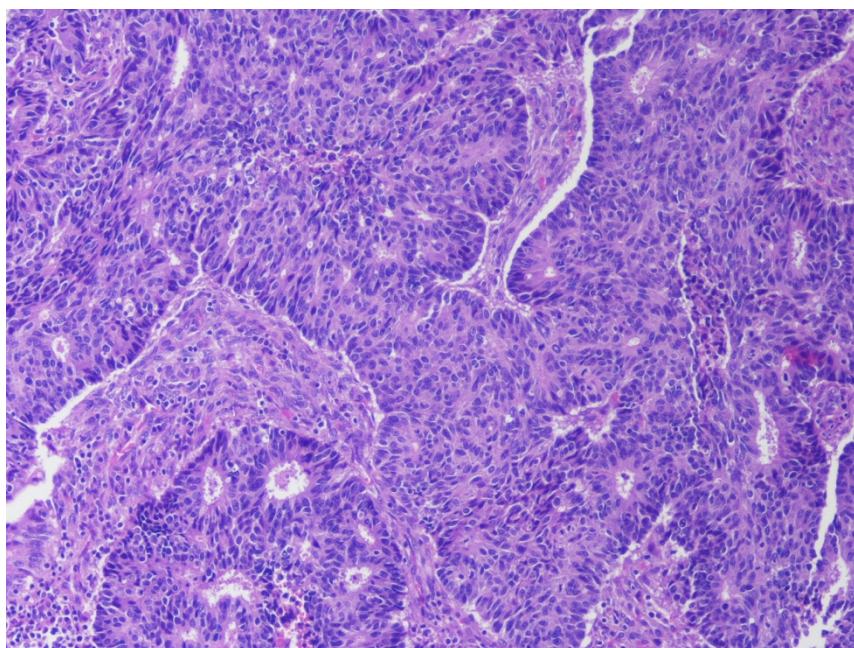


Figura 6. Carcinoma endometrioide grado 3.

El sistema de gradación de la FIGO presenta ciertas limitaciones. Para ello se han propuesto métodos alternativos binarios que clasifican el tumor en alto y bajo riesgo. Uno de estos sistemas, propuesto por Lax et al.⁵¹, se basa en la determinación de la cantidad de crecimiento sólido, el patrón de invasión y la presencia de necrosis tumoral.

Ambos sistemas tienen un buen valor pronóstico, aunque el sistema binario parece tener mejor reproducibilidad^{51, 52}. A pesar de ello el punto de corte entre alto y bajo grado está basado en criterios arbitrarios y debe ser establecido mediante estudios en el futuro. Una alternativa a la gradación tradicional es el uso de test moleculares basados en el estudio del ADN, ARN o proteínas⁵³.

1.3.1.3. Adenocarcinoma no endometrioide.

Este grupo representa un 10% de los tumores de endometrio, siendo los más frecuentes los subtipos seroso papilar, mucinoso e indiferenciado. Otros más raros son el adenocarcinoma de células claras, el carcinoma escamoso o el carcinoma de células transicionales⁵⁴. El uso de la inmunohistoquímica puede facilitar la distinción entre tumores no endometrioides de endometrioides de alto grado nuclear y de patología benigna. Hasta un 40% de los tumores no endometrioides son mixtos con un componente endometrioide⁵.

- Carcinoma seroso papilar.

Es el subtipo más agresivo de carcinoma endometrial no endometriode. Constituye un 10% de los tumores endometriales. Afecta a mujeres 10 años mayores como media que aquellas con adenocarcinoma endometriode. La obesidad y el hiperestronismo son menos frecuentes. El diagnóstico histológico se basa en la presencia de papilas revestidas por células tumorales muy pleomórficas, con mitosis y necrosis frecuentes⁵ y el endometrio no neoplásico es habitualmente atrófico. La mayoría de los tumores invaden el miometrio y la invasión linfática es común. El factor pronóstico más importante es el estadio⁵⁴.

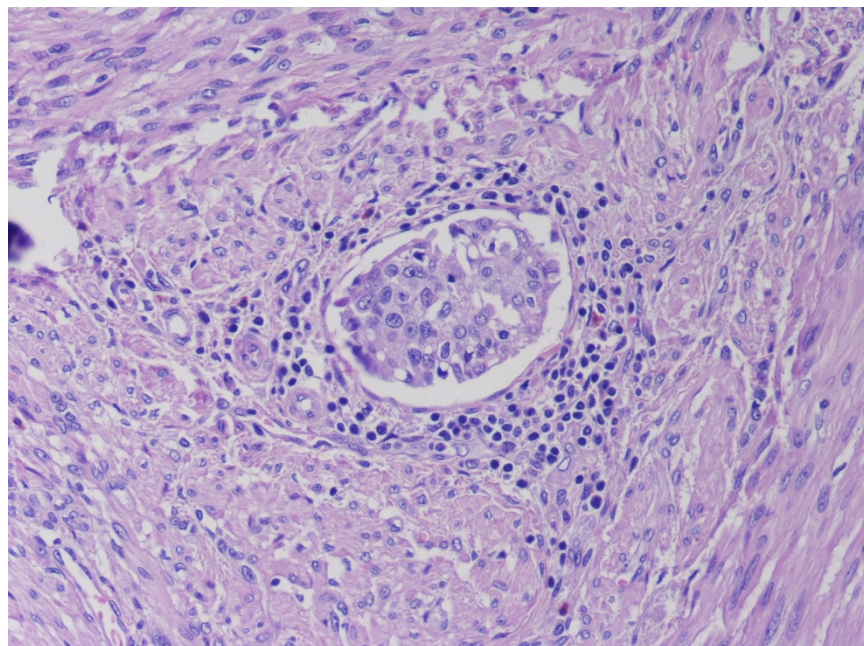


Figura 7. Carcinoma seroso papilar de endometrio. Émbolo vascular tumoral.

El carcinoma de endometrio intraepitelial es la lesión precursora más probable del carcinoma seroso. El hallazgo de esta lesión aislada en una pieza de histerectomía o en un legrado obliga a descartar cuidadosamente un carcinoma seroso típico. Este concepto de adenocarcinoma endometrial in situ sólo es válido en esta situación^{5, 54}.

- Carcinoma de células claras.

Según la literatura representa un 3 a 6% de todos los carcinomas de endometrio. La edad media de presentación es de 65 años, mujeres mayores que los tumores endometrioides. Se suele presentar en estadios más avanzados, un tercio de los casos son estadios II o mayores. El tumor presenta un patrón papilar, tubular, quístico o sólido, con células poligonales de

citoplasma claro y abundante, rico en glucógeno. El núcleo tiene atipia marcada. Es un tumor de mal pronóstico, siendo el estadio el mejor parámetro para su valoración. La recurrencia es frecuentemente extrapélvica, en lugares distantes como pulmón o hueso⁵⁴.

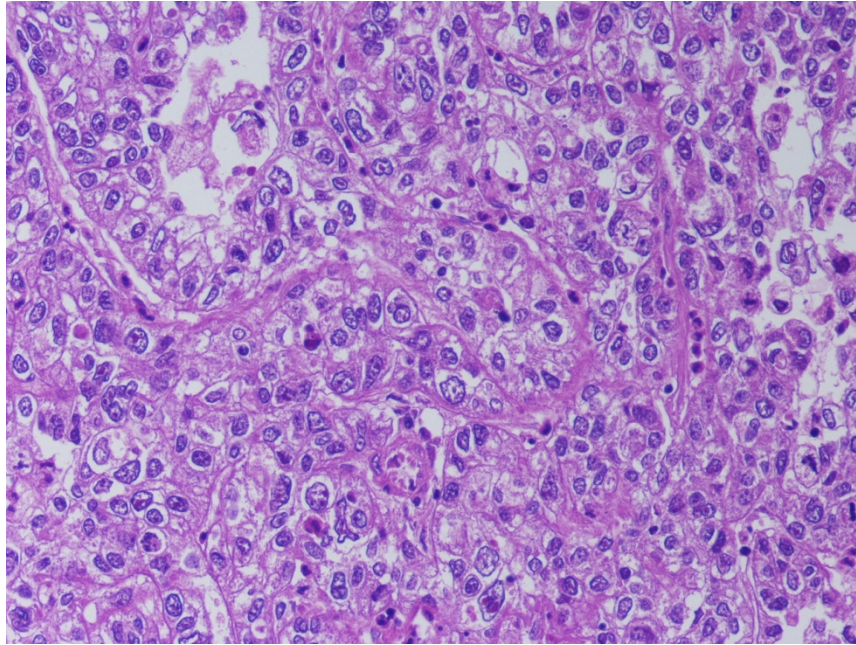


Figura 8. Carcinoma de células claras de endometrio.

- Carcinoma mucinoso.

Es poco frecuente, representa aproximadamente el 1% del total. Los tumores se diagnostican casi siempre en estadio I, la mayoría bien diferenciados. Al igual que en los tumores endometrioides la invasión miometrial ocurre en el 50% de los casos. La estructura histológica es variable (glandular, cribiforme, villoglandular, villosa) con células tumorales de tipo endocervical de citoplasma rico en mucina. El pronóstico suele ser favorable⁵⁴.

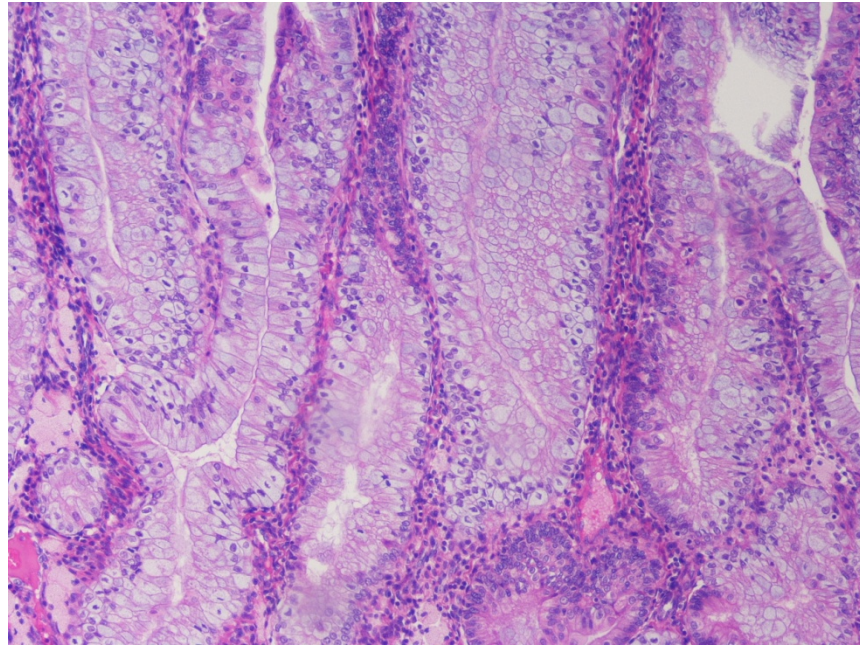


Figura 9. Carcinoma mucinoso intraepitelial de endometrio.

- Carcinomas mixtos.

Se definen arbitrariamente como los tumores formados por dos subtipos histológicos, en los que el componente menos frecuente es al menos el 10% del volumen tumoral. El más común es la combinación de un tumor endometriode con un carcinoma mucinoso o seroso. Un mínimo componente de un subtipo agresivo puede afectar negativamente el pronóstico y requerir tratamiento adyuvante⁵⁴.

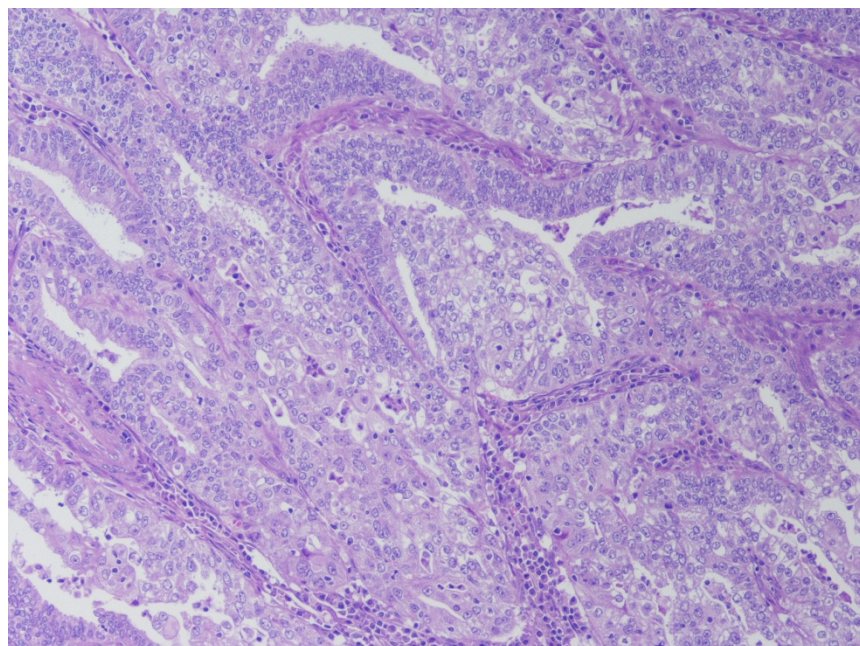


Figura 10. Carcinoma mixto endometriode y de células claras.

- Carcinoma escamoso.

Es un tumor muy raro (0,5%). Se ha relacionado con piometra crónico, estenosis cervical, prolapso uterino, metaplasia endometrial extensa e historia de radiación pélvica. No debe existir un carcinoma escamoso de cérvix ni continuidad entre el tumor y el epitelio escamoso cervical. Es un tumor muy agresivo⁵⁴.

- Carcinoma de células transicionales.

Es muy poco frecuente. El tumor se asemeja a los tumores de células transicionales del tracto urinario. Al menos el 90% de las células tumorales deben ser transicionales⁵⁴.

- Carcinoma indiferenciado.

Este término se aplica a carcinomas endometriales que son tan pobremente diferenciados que no permiten su clasificación en otros subtipos. Es un tumor extremadamente agresivo que afecta a pacientes postmenopáusicas⁵⁵.

1.3.2 Alteraciones moleculares.

Cada histología tumoral presenta una patogénesis molecular específica. La clasificación morfológica y clínica tiene su correspondencia genética con la clasificación de los tumores en tipo I y II, cada uno de ellos portador de mutaciones características⁵.

1.3.2.1. Estudio genético de los tumores tipo I.

El efecto estrogénico no contrarrestado por progesterona produce hiperplasia endometrial, seguida por hiperplasia con atipias y adenocarcinoma si persiste el efecto hormonal. Este proceso es el resultado de mutaciones consecutivas que afectan a tumores supresores, oncogenes, reguladores del ciclo celular y de la apoptosis, reparadores del ADN y otros genes de que controlan el crecimiento y diferenciación celular⁵⁶.

- Inestabilidad de microsatélites.

Aproximadamente el 20% de los tumores endometrioides esporádicos de todos los grados tienen un fenotipo molecular compatible con inestabilidad de microsatélites, mientras que esta alteración es rara en los tumores de tipo II, representando menos del 5% de los casos^{57, 58}. Este fenómeno se describió por primera vez en pacientes con cáncer colorrectal hereditario no polipoideo⁵⁹.

Los microsatélites son fragmentos cortos de ADN repetitivo distribuidos por todo el genoma, predominantemente en zonas no codificantes. La inestabilidad se refiere a la propensión de desarrollar errores en estas zonas en el número de elementos repetitivos durante la replicación del ADN^{58, 59}.

Esta alteración se produce por la inactivación de proteínas intranucleares que comprometen el sistema de reparación de errores de emparejamiento (o mismatch repair), acumulando errores en elementos repetitivos codificantes o no codificantes. En el endometrio el mecanismo más común es la inactivación de MLH1, un componente de este sistema de reparación, por hipermetilación del promotor del gen. La mutación de otro elemento de este sistema, MSH6, también es frecuente en el cáncer de endometrio^{57, 59}. La prevalencia de mutaciones de genes del sistema de reparación de errores de emparejamiento parece más frecuente en casos asociados con acumulación familiar de cáncer⁶⁰.

La inestabilidad de microsatélites y la metilación anormal de MLH1 se producen precozmente en el desarrollo tumoral y han sido descritos en lesiones precancerosas. Una vez establecida la inestabilidad, se produce la inactivación de genes que contienen elementos repetitivos en su secuencia como el receptor del factor de crecimiento similar a insulina tipo II (IGFIIR) o el receptor β tipo II del factor de crecimiento transformador (TGF- β RII). Esto produce subclones tumorales con nuevas capacidades de invadir o metastatizar⁵⁷.

- Gen supresor tumoral PTEN.

Es el defecto genético más frecuente en el adenocarcinoma de endometrio endometriode, identificado entre el 30-50% de los casos⁵⁹ y hasta en el 83% de los tumores precedidos por una fase premaligna⁵⁷. Es una alteración precoz en la carcinogénesis endometrial. El defecto más frecuente es la inactivación de ambos alelos del gen por mutaciones o deleciones en el cromosoma 10 (10q23), con pérdida total de la función. El papel de este gen es el mantenimiento de la célula en el estadio G1 del ciclo celular, permitir la apoptosis y regular la adhesión focal y la migración celular^{58, 59}.

La inactivación de este gen tiene gran importancia en la carcinogénesis, como demuestran la alta prevalencia de cáncer de endometrio en ratones con déficit del gen PTEN⁵⁷. En el ser humano, la mutación de la línea germinal del gen PTEN produce un síndrome hereditario con múltiples hamartomas y aumento del riesgo de cáncer de mama y tiroides (síndrome de Cowden)⁵⁹.

El efecto promotor neoplásico de PTEN se puede producir de manera cooperativa con la mutación de fosfatidilinositol-3-quinasa, que se encuentra hasta en el 36% de los tumores que poseen además la mutación de PTEN⁵⁷.

- Oncogén K-ras.

Se ha identificado en el 10-30% de los tumores endometriales tipo I. La frecuencia de la mutación es mayor en tumores con inestabilidad de microsatélites⁵⁷ y se ha encontrado precozmente en hiperplasias endometriales⁵⁹.

El gen K-ras está involucrado en la transducción de la señal para el control del crecimiento y la diferenciación celular. Normalmente el oncogén está inactivo y su activación estimula la división celular⁵⁸.

- Oncogén β -catenina (CTNNB1).

Esta mutación se produce en el 25-38% de los tumores tipo I. Provoca la estabilización y acumulación de la proteína en la célula. La β -catenina forma parte de la unidad E-cadherina-catenina esencial para la diferenciación celular, mantenimiento de la arquitectura tisular y transducción de señales. La acumulación nuclear de β -catenina activa la transcripción⁵⁷.

Con la mutación se activa la vía carcinogénica hacia tumores con diferenciación escamosa, siendo independiente de PTEN. Las mutaciones de PTEN, K-ras y la inestabilidad de microsatélites, que normalmente coexisten, apenas se asocian con mutaciones del oncogén β -catenina⁵⁷.

- Receptores de las hormonas sexuales.

La expresión de los receptores hormonales varía según el tipo histológico. Los tumores endometrioides expresan los receptores de estrógenos y progesterona en el 92% de los casos, siendo menor en los tumores de mayor grado. En cambio los tumores de tipo seroso papilar expresan receptores estrogénicos en un 31% y de progesterona en un 12%. Los tumores endometriales de células claras expresan estos receptores muy raramente⁶¹. El efecto de la progesterona se produce a través del receptor de progesterona, pero también mediante la regulación negativa del receptor de estrógeno^{57, 58}.

1.3.2.2. Estudio genético de los tumores tipo II.

El defecto primario genético suele afectar el gen p53 y la inestabilidad genética se manifiesta a nivel cromosómico de manera global, y no a nivel de los microsatélites. Por ello

estos tumores muestran aneuploidías con un sistema de reparación de errores de emparejamiento intacto⁵⁷.

- Oncogén HER-2/neu (c-erbB-2).

Es frecuente en los tumores tipo II (18-80%) de endometrio, pero muy raro en los tipo I⁵⁸. El mecanismo que altera su función se produce por amplificación⁵⁹. HER-2/neu es miembro de la familia de receptores de la tirosina-quinasa, importante en las vías de proliferación celular y como mecanismo de carcinogénesis⁵⁸. Se asocia además con tumores de alto grado, invasión miometrial y mayor edad.

- Gen supresor tumoral p53.

Es esencial en la modulación celular al estrés citotóxico, permitiendo la detención del ciclo celular y la apoptosis. Se encuentra en el 10-20% de los tumores endometriales, siendo mucho más frecuente en tumores serosos papilares y de células claras (80-90). La mutación de p53 parece un evento precoz en tumores serosos papilares, pero tardío en tumores endometrioides puesto que apenas se produce en las hiperplasias endometriales^{58, 59}.

La p53 normal se degrada rápidamente, pero la mutación resulta en una sobreexpresión de proteína defectuosa resistente a la degradación, que puede detectarse mediante inmunohistoquímica. Esta sobreexpresión es más frecuente en tumores serosos papilares⁵⁸. Aunque niveles elevados de p53 se correlacionan con alto grado y estadios avanzados, es un factor pronóstico independiente⁵⁷.

- Gen supresor tumoral p16.

La proteína codificada por el gen p16 se une a la quinasa dependiente de ciclina CDK4, actuando como un regulador negativo del ciclo celular. La alteración del gen p16 es poco frecuente en el cáncer de endometrio (10% en tumores de tipo I y entre 10-40% en el tipo II). Se producen mutaciones, metilaciones o deleciones, aunque lo más frecuente es la pérdida de expresión^{58, 59}.

- Gen supresor tumoral p21.

Parte del efecto del gen p53 está mediado por la transcripción de genes como p21, que inhiben quinasas dependientes de ciclinas. Por tanto la inactivación de p21, puede detener el control celular y favorecer la progresión tumoral. El carcinoma de endometrio expresa menos p21 que los tejidos normales⁵⁹.

- Gen supresor tumoral E-cadherina.

La e-cadherina mantiene la adhesión célula-célula. Su pérdida se ha asociado con la capacidad invasiva del cáncer de mama y ovario. La inactivación del gen por metilación está presente en tumores de mayor grado y estadio tumoral⁵⁷. Esta alteración se encuentra en el 57-75% de los tumores tipo II y en el 22-43% de los tipo I⁵⁸.

- Aneuploidía.

La inestabilidad cromosómica que produce anomalías numéricas o estructurales es una parte importante en el proceso de transformación maligna. Las aneuploidías están presentes en el 20-35% de los tumores en estadios avanzados, de alto grado, no endometrioides y en aquellos con invasión miometrial profunda⁵⁸.

La existencia de aneuploidía es un factor pronóstico independiente para una menor supervivencia. En un trabajo publicado en la década de 1990 ya se demuestra que la supervivencia a 5 años es del 92% en pacientes con tumores diploides, pero sólo del 36% en tumores aneuploides^{62, 63}. Aunque los tumores aneuploides se presenten más frecuentemente en estadios avanzados, los tumores aneuploides diagnosticados en estadios precoces (estadio I) también tienen mayor mortalidad que los diploides⁶³.

Comparado con tumores endometrioides, en el cáncer seroso papilar se detectan con mayor frecuencia aneuploidias, sobreexpresión de C-myc, C-erbB-2 y HER2-neu y mutación de p53 con alta inmunoreactividad. Son menos frecuentes que en tumores endometrioides las mutaciones de PTEN y K-ras y se detecta menor inmunoreactividad para receptores de estrógenos y progesterona, bcl-2, E-cadherina y beta-catenina. La presencia de inestabilidad de microsatélites es excepcional, frente al 20-28% en endometrioides⁵⁴. También es típica la expresión de Ki-67, con un índice de 50% frente al 20% en el carcinoma endometrioide⁵³.

El carcinoma de células claras es negativo para receptores hormonales y tiene un índice Ki-67 elevado. Tiene menor inmunoreactividad para p53 que el carcinoma seroso, pero mayor que el carcinoma endometrioide⁵⁴.

1.3.3. Angiogénesis tumoral.

La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos por la proliferación de nuevos capilares a partir de vasos preexistentes. La angiogénesis implica la proliferación de

células endoteliales capilares⁶⁴. Como contraposición, la vasculogénesis es la formación de vasos sanguíneos de novo a partir de angioblastos como sucede durante la embriogénesis⁶⁵.

En condiciones normales, en el adulto la angiogénesis sólo se produce como respuesta a lesiones o enfermedad. Sin embargo en el tracto genital femenino se produce un fenómeno mensual de remodelado vascular durante la foliculogénesis, el desarrollo del cuerpo lúteo y el crecimiento endometrial⁶⁶. El endometrio es uno de los pocos tejidos adultos en el que existe angiogénesis de manera fisiológica y su alteración contribuye a diferentes patologías endometriales como la endometriosis, las alteraciones del sangrado menstrual o el cáncer de endometrio⁶⁷.

En situaciones patológicas, el crecimiento de los tumores sólidos y la extensión metastásica del tumor es dependiente de la angiogénesis. En una primera fase prevascular, el crecimiento del tumor está limitado, así como la posibilidad de metástasis. En la fase vascular, la inducción de la angiogénesis permite el crecimiento y la diseminación tumorales⁶⁴. Este incremento de la angiogénesis se relaciona con mal pronóstico⁶⁸. Son factores liberados por las células tumorales, las células inflamatorias asociadas al tumor o las de la matriz extracelular, los que estimulan dicha angiogénesis⁶⁹.

Los tumores generan estructuras vasculares tridimensionales anómalas, distintas de los tejidos sanos. Los vasos tienen una alta variabilidad de diámetros y distancias intervasculares y diferencias en los ángulos formados entre las ramas vasculares⁷⁰.

Existen varios mecanismos para la angiogénesis (crecimiento a partir de brotes de vasos previos, intususcepción o división de un vaso previo en dos, elongación-ensanchamiento vascular e incorporación de células endoteliales circulantes a los vasos endometriales)^{67, 71}. La angiogénesis clásica por brotes no se produce en el endometrio y parece que el mecanismo básico es la elongación durante la fase proliferativa avanzada⁶⁷ y la intususcepción en el desarrollo del plexo capilar subepitelial⁷¹.

El endometrio es un modelo dinámico de crecimiento vascular. Hay tres momentos básicos en los que se produce la angiogénesis endometrial. El primero resulta durante la reparación del lecho vascular en la menstruación, en la zona más superficial de la capa basal restante. Después, durante la fase proliferativa, con el rápido crecimiento endometrial bajo influencia estrogénica, vuelven a formarse nuevos vasos. Por último, también se produce angiogénesis durante la fase secretora cuando crecen las arteriolas espirales⁷¹.

La angiogénesis es un proceso complejo controlado por un equilibrio de sustancias activadoras e inhibidoras. El crecimiento y diferenciación endometriales está controlado por estrógenos y progesterona, aunque no está claro como regulan la angiogénesis⁶⁷. Existen

receptores para ambas hormonas en las células musculares lisas y perivasculares del útero, pero no en las células endoteliales, por lo que el efecto está mediado por otros factores de crecimiento⁶⁶. En modelos animales basados en ratones, los estrógenos pueden ser proangiogénicos o antiangiogénicos en el endometrio, mientras que la progesterona sólo es proangiogénica⁷².

El factor más importante para la angiogénesis es el factor de crecimiento endotelial vascular o VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor), que cuenta con distintas isoformas, cada una con efectos y células endoteliales diana diversos. Se han descrito también distintos receptores tirosín kinasa (Flt-1, KDR/Flk-1, Flt-4). El VEGF induce la mitosis de las células endoteliales, la formación de estructuras tubulares capilares y aumenta la permeabilidad vascular y la extravasación de proteínas. En el tejido adulto el VEGF es expresado en tejidos durante la curación de heridas, en la fase proliferativa endometrial, en el folículo ovárico y en el cuerpo lúteo⁶⁴.

Los niveles de VEGF están regulados por hormonas, citoquinas y factores de crecimiento. La expresión de VEGF y sus receptores está regulada cíclicamente por los esteroides ováricos⁷³ y se ha comprobado que los niveles estrogénicos fisiológicos estimulan la producción de VEGF y ARN mensajero in vitro e in vivo^{66, 67}. En tejido de útero de rata, tanto el estradiol como el estriol inducen aumentos de ARN mensajero de VEGF de hasta ocho veces⁷⁴. La hipoxia es también un potente inductor de VEGF⁶⁴, además de inducir factores que se asocian con mayor agresividad del tumor⁷⁵.

Existen otros muchos factores promotores de angiogénesis descritos como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PD-ECGF), factor de necrosis tumoral α (TNF α), leptinas⁶⁶... También hay descritos múltiples inhibidores como trombospondina 1, endostatina, angiostatina, factor plaquetario 4 o interferón^{64, 66}.

Los promotores de la angiogénesis son importantes en el endometrio normal durante el ciclo menstrual pero también en la patología maligna endometrial. En tejidos tumorales los niveles de VEGF y Tie2 son mayores que en tejidos sanos. Otros factores como Ang1 o Ang2 son más abundantes en tejido sano que tumoral. Esto sugiere que las vías de la angiogénesis son distintas entre tejido sano y el cáncer de endometrio⁷⁶.

En 1996 Guidi et al.⁷⁴ estudiaron muestras de cáncer de endometrio y comprobaron la expresión de ARN mensajero y proteínas de VEGF por parte de las células epiteliales malignas, siendo mucho más intensa que en muestras de endometrio atrófico. Del mismo modo la expresión de receptores de VEGF fue alta en las células endoteliales de los vasos estromales alrededor del tumor, mucho mayor que en muestras de tejido benigno. Los macrófagos del

estroma promovieron la angiogénesis tumoral y la progresión hacia la malignidad, favoreciendo la motilidad celular o los cambios en la matriz extracelular⁷⁷.

Aún así la expresión de VEGF es variable en el cáncer de endometrio. La presencia de niveles altos de VEGF se asocia con estadios avanzados de enfermedad, además de con mayor densidad microvascular en el tumor. Este grupo de pacientes tiene un mayor riesgo de muerte (19 veces) que las pacientes con tumores con bajo nivel de expresión de VEGF⁷⁸.

Otros factores como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PD-ECGF) también está implicado en la angiogénesis del cáncer de endometrio y puede contribuir a la agresividad de ciertos tumores de alto grado⁷⁹.

Para medir la angiogénesis asociada a un tumor se ha usado la densidad microvascular o MVD (microvessel density). Es la media del número de microvasos dentro de zonas seleccionadas de tumor⁸⁰. Para el estudio de la MVD se utilizan marcadores endoteliales como CD34⁸¹ o marcadores de proliferación vascular como Ki-67/factor VIII⁸⁰. El estudio de la neovascularización en el cáncer de endometrio tiene implicaciones clínicas prácticas importantes.

En 1997, Kaku et al.⁶⁹ publicaron un estudio sobre la vascularización de 85 casos de cáncer de endometrio. La MVD se correlacionó de manera significativa con el grado tumoral, la invasión miometrial y la invasión del espacio linfovascular. Aquellas pacientes con una alta MVD tienen un peor pronóstico, con menor supervivencia libre de enfermedad y menor supervivencia global. El análisis multivariante confirmó el significado pronóstico de una elevada angiogénesis, además de los factores convencionales como la invasión linfovascular, el estadio o la edad. La MVD fue un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

Otros trabajos llegan a conclusiones similares. Los tumores pobremente diferenciados presentan mayor neovascularización que aquellos moderadamente diferenciados⁸² y aquéllos con alta MVD tienen peores resultados en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global^{78, 83, 84}.

Abulafia et al.⁸⁵ estudiaron las diferencias en la angiogénesis en tejidos con patología endometrial premaligna y maligna. Los recuentos de densidad microvascular fueron superiores en muestras de hiperplasia compleja que en tejidos con hiperplasia simple, y éstos a su vez menores que en los casos con adenocarcinoma de endometrio. Los tumores con invasión miometrial presentaron mayor intensidad angiogénica que los tumores sin infiltración. Lo mismo sucedió en tumores de mayor grado histológico.

La angiogénesis endometrial también ha sido estudiada con técnicas de imagen como la ecografía y el Doppler color. Existe correlación entre el flujo sanguíneo medido con esta técnica y la angiogénesis (MVD) y los niveles de VEGF⁸⁶.

Otra aplicación práctica del conocimiento de la angiogénesis es el desarrollo de terapias antiangiogénicas para combatir el tumor. El bevacizumab es un anticuerpo anti-VEGF que ya ha demostrado su eficacia en el cáncer colorrectal metastásico. En ratones se ha comprobado que el uso de bevacizumab inhibe el crecimiento tumoral del cáncer de endometrio comparado con un grupo control, aumentando aún más la eficacia si se combina con docetaxel (inhibición del crecimiento en un 85-97%)⁷⁸.

1.4. Clínica del cáncer de endometrio.

El síntoma de alarma en la mayoría de los casos es el sangrado postmenopáusico. Aunque el endometrio atrófico, los pólipos endometriales, los miomas uterinos y la hiperplasia endometrial sean la causa más frecuente de sangrado en la menopausia, este síntoma nos debe alertar ya que el 10% de estas pacientes puede tener un cáncer de endometrio⁸⁷.

Todas las mujeres con sangrado postmenopáusico y aquellas con sangrado anormal asociado con factores de riesgo como obesidad, edad mayor de 40 años, ovario poliquístico, ciclos anovuladores, terapia hormonal sustitutiva con estrógenos solos o tamoxifeno, deben ser estudiadas⁵.

El sangrado se produce en el 90% de las mujeres con cáncer de endometrio, permitiendo un diagnóstico precoz. Según el American College of Obstetricians and Gynecologists, el 72% de los tumores se diagnostican en estadio I, permitiendo un tratamiento precoz. El 12% se encuentran en un estadio II, otro 13% en estadio III y un 3% en estadio IV⁸⁸.

Otros síntomas son la leucorrea sanguinolenta o purulenta, dolor abdominal, astenia, pérdida de peso o anemia. Estos síntomas se producen más tarde y son inespecíficos⁸⁹.

1.5. Diagnóstico de la patología endometrial. Despistaje de la hemorragia postmenopáusica.

Puesto que la patología del endometrio requiere un diagnóstico histológico, es imprescindible la obtención de una muestra de tejido endometrial con técnicas invasivas.

Sin embargo en el protocolo del manejo de la paciente con hemorragia postmenopáusica también se debe tener en cuenta el uso de la ecografía como método no invasivo, que discrimine entre pacientes con alta o baja probabilidad de patología endometrial.

1.5.1. Biopsia endometrial.

La biopsia endometrial puede obtenerse de manera rápida y bien tolerada en consulta, sin necesidad de dilatación ni anestesia y con bajo coste.

Un metaanálisis del año 2000⁹⁰ revisó la evidencia publicada hasta el momento concluyendo que la biopsia mediante pipeta fue superior a otras técnicas de muestreo endometrial, tanto en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas con sensibilidades de 91% y 99,6% respectivamente.

A pesar de ello, la biopsia endometrial es un método ciego de valoración de la cavidad uterina, en la que se realiza un muestreo de una pequeña proporción de la cavidad uterina pudiendo pasar por alto lesiones focales. Un estudio que analizó la biopsia endometrial con pipeta en 65 pacientes con cáncer de endometrio conocido demostró que la sensibilidad de la técnica era del $83 \pm 5\%$. Sin embargo, en 11 pacientes el resultado fue negativo. La mayoría de estas mujeres presentaban un tumor limitado a un pólipo endometrial o a una pequeña extensión de superficie intracavitaria⁹¹. El porcentaje de falsos negativos se eleva en aquellos tumores bien diferenciados, poco invasivos o de pequeño volumen⁹².

El fracaso de la toma de la biopsia endometrial es muy variable según el estudio, entre 0 y 54%. La importancia de estos casos radica en la posibilidad de patología no diagnosticada. El 20% de biopsias “insuficientes” presentaban patología en el estudio posterior, existiendo malignidad en un 3% de los casos^{90, 93}.

La sensibilidad global de esta prueba es alta en aquellos casos que se obtiene una muestra satisfactoria para análisis. Un resultado positivo es fiable mientras que un resultado negativo no permite descartar patología maligna y debe continuar la valoración de la paciente con otras técnicas, especialmente si la sospecha es alta⁹⁴.

1.5.2. Dilatación y legrado.

A pesar de ser el método convencional de diagnóstico de la patología intrauterina durante décadas, este procedimiento ha sido sustituido por otras técnicas menos agresivas.

Requiere uso de anestesia y supone un mayor coste hospitalario. El riesgo de complicaciones es mayor, incluyendo perforación uterina, infecciones y lesiones a nivel cervical ⁹⁵.

La baja sensibilidad de esta prueba ha sido demostrada en múltiples trabajos. Un trabajo de Bettocchi del año 2001⁹⁶ demostró, en el análisis comparativo del legrado previo y la pieza de histerectomía, una sensibilidad para la patología intracavitaria de 46% y un valor predictivo negativo de 7,1%. La gran mayoría de los miomas y pólipos pasaron desapercibidos, y la mitad de los cánceres de endometrio se diagnosticaron en la pieza de histerectomía sin ser sospechados en el material de legrado. La escasa utilidad del legrado, especialmente en la patología focal, desaconseja su uso a favor de la histeroscopia, con mayor sensibilidad diagnóstica y posibilidad de biopsias dirigidas ^{96, 97}.

1.5.3. Histeroscopia diagnóstica.

A principios de la década de los 90 aparecieron los primeros histeroscopios con capacidad operatoria. La toma de biopsias se podía hacer bajo visión directa en la zona sospechosa, sin necesidad de hacer dilatación cervical y legrado.

La literatura refrenda en múltiples trabajos la capacidad diagnóstica e idoneidad de la histeroscopia. Es una prueba bien tolerada que permite la visualización y biopsia tanto de lesiones focales como difusas con buena sensibilidad. La magnificación de la imagen facilita el diagnóstico, aunque ciertos patrones en estadios iniciales del cáncer de endometrio pueden confundirse con estados fisiológicos (atrofia quística) o patológicos (hiperplasia compleja de endometrio). Es además un procedimiento coste-efectivo dado que no requiere hospitalización ⁸⁷.

Comparando los hallazgos histeroscópicos y los postquirúrgicos en la pieza de histerectomía, la sensibilidad es de 98%, especificidad de 95%, el valor predictivo positivo de 96% y negativo de 98%, tanto para patología benigna como maligna ⁹⁸. Además la histeroscopia permite valorar la afectación cervical en el cáncer de endometrio, ayudando en la estadificación de la enfermedad.

La sensibilidad diagnóstica de la histeroscopia es alta, especialmente para el cáncer de endometrio, y mayor en pacientes postmenopáusicas ⁹⁹.

La histeroscopia con vaginoscopia ha mejorado la tolerancia de la prueba. Frente a la histeroscopia con espéculo, pinzas y anestesia, la vaginoscopia disminuye el dolor de la histeroscopia diagnóstica de manera significativa ^{100, 101}.

Por otro lado, existe cierta controversia en cuanto al riesgo de diseminación a la cavidad abdominal de células tumorales por el líquido de distensión utilizado durante la

histeroscopia. Algunos autores señalan la mayor presencia de células malignas en el líquido peritoneal en pacientes diagnosticadas con histeroscopia diagnóstica aunque no demuestran que esto suponga un peor pronóstico o existencia de diseminación o metástasis a distancia^{102, 103}. El paso de las células a la cavidad abdominal no implica ni la implantación ni la persistencia de estas células tumorales. Sin embargo otros grupos no encuentran relación entre la técnica de diagnóstico (histeroscopia con presiones no superiores a 50 mmHg frente a dilatación y legrado) y la presencia de citologías positivas en líquido peritoneal ni diseminación microscópica intraperitoneal¹⁰⁴.

Con estos datos, la histeroscopia diagnóstica asegura una mayor capacidad diagnóstica global, mayor seguridad, mayor facilidad y rapidez que la dilatación y el legrado^{98, 105}. La histeroscopia también es superior a la biopsia a ciegas realizada con pipeta, especialmente en casos de lesiones endometriales localizadas^{95, 98}.

1.5.4. Ecografía transvaginal.

La hemorragia uterina anormal en la mujer postmenopáusica es un problema habitual en la práctica clínica diaria. En los últimos años del siglo pasado, la ecografía transvaginal se convirtió en un método diagnóstico ampliamente utilizado para evaluar la patología endometrial y se ha utilizado desde entonces como parte imprescindible de la estrategia diagnóstica en el cáncer de endometrio.

Múltiples trabajos han tratado de delimitar un punto de corte idóneo para la sospecha de patología maligna endometrial. Los puntos de corte más frecuentemente utilizados en estos trabajos han sido 4 y 5 mm, midiendo las dos capas de endometrio. En otros casos se han utilizado grosores de 3, 6, 8 mm ó más o mediciones de una sola capa de endometrio. El grosor endometrial en úteros atróficos es de 2-3 mm como media. Sin embargo existen casos de carcinoma endometrial sin engrosamiento endometrial en el estudio ecográfico¹⁰⁶. Varios metaanálisis han intentado dar uniformidad a estos datos y definir la sensibilidad de la ecografía transvaginal. El objetivo es lograr un diagnóstico con buena sensibilidad sin exceso de técnicas diagnósticas y evitando las pruebas invasivas.

El metaanálisis publicado en el año 1998 por Smith-Bindman¹⁰⁷ ha sido utilizado para el diseño de protocolos de actuación frente a la hemorragia postmenopáusica en muchos países. Este trabajo utilizó los datos de 35 estudios, que incluyeron a 5892 mujeres, utilizando las técnicas estadísticas habituales de metaanálisis. Estableciendo como punto de corte 5 mm de espesor endometrial, la sensibilidad para detectar cualquier patología endometrial fue del

92%, mientras que para detectar cáncer de endometrio fue del 96%. Estos valores fueron independientes del uso o no de Terapia Hormonal Sustitutiva (THS). Sin embargo, la THS sí influyó sobre la especificidad. El porcentaje de mujeres sin THS con histología normal pero ecografía anormal fue menor que en aquellas que sí tomaban THS (especificidad mayor sin THS que con THS -92% frente a 77%). Esto es debido a que la ecografía no puede discriminar entre las distintas patologías, puesto que todas incrementan el grosor endometrial, y la THS por sí misma provoca proliferación endometrial. Por ello un endometrio menor o igual a 5 mm permite excluir patología endometrial maligna en la mayoría de las mujeres con hemorragia postmenopáusica y evitar otras pruebas diagnósticas innecesarias.

Según este metaanálisis, el riesgo pre-test de una mujer con sangrado postmenopáusico para cáncer de endometrio es de 10%. Con el punto de corte de 5 mm, una ecografía normal reduce la probabilidad de cáncer a 1% ¹⁰⁷.

Otro metaanálisis publicado posteriormente en 2002 ¹⁰⁸ llega a similares conclusiones. Se incluyeron 57 estudios de diversa calidad con 9031 pacientes, cuyos puntos de corte más comunes eran los 5 y 4 mm. Los trabajos con mejores criterios de calidad, fueron aquellos con un punto de corte de 5 mm. La probabilidad post-test para el carcinoma de endometrio con un resultado positivo ascendía hasta 31,3% desde 14%, mientras que un resultado negativo hacía descender este porcentaje hasta un 2,5%. Un endometrio menor o igual a 5 mm excluye con probabilidad patología endometrial maligna y permite un manejo expectante, mientras que un endometrio engrosado mayor de 5 mm no permite el diagnóstico de cáncer de endometrio con certeza y es necesario continuar el estudio con otros métodos.

Basado en estos trabajos, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos estableció en febrero de 2009 que en las pacientes con grosores endometriales de 4mm o menos no es necesario disponer de biopsia endometrial puesto que el riesgo de malignidad es muy bajo (1/917) ¹⁰⁹.

Pero en 2010 ha sido publicado un último metaanálisis ¹¹⁰ que cambia la estrategia de análisis estadístico. Utilizó los datos individuales de las pacientes. Estos metaanálisis son superiores en calidad a aquellos realizados con datos globales extraídos de trabajos publicados. Se obtuvieron los datos de 2896 pacientes, incluyendo 259 con carcinoma endometrial, como el grosor endometrial exacto en lugar de su clasificación por encima o por debajo de un punto de corte. Después se realizaron diversos análisis estadísticos con curvas ROC. En el cáncer de endometrio es deseable evitar los falsos negativos, dadas las nefastas consecuencias de no diagnosticar un caso. El punto de corte se debe establecer en una medida de grosor endometrial con una alta sensibilidad, aunque realicemos más biopsias

endometriales innecesarias. La sensibilidad fue máxima en el punto de corte de 3 mm (98%). Para 4 mm la sensibilidad fue 95% y para 5 mm 90%. Este nuevo metaanálisis obtuvo resultados con una capacidad diagnóstica global de la prueba menos optimista que los publicados previamente. Proponen utilizar el punto de corte de 3 mm, que reduce la probabilidad post-test para cáncer de endometrio en mujeres con sangrado postmenopáusico con un resultado positivo de 10% a 0,6%.

En las pacientes premenopáusicas la ecografía transvaginal es menos útil puesto que estas mujeres ya tienen un endometrio engrosado por la acción hormonal propia. Por ello es determinante conocer el estado hormonal y el momento del ciclo de la paciente. En aquellas sin cambios en el ciclo menstrual (postmenopáusicas, premenopáusicas con anticonceptivos hormonales) el grosor endometrial no varía y la ecografía se puede realizar en cualquier momento. En aquellas mujeres con ciclos menstruales habituales (premenopáusicas sin tratamiento hormonal, postmenopáusicas con terapia hormonal sustitutiva secuencial) la ecografía debe realizarse tan pronto como sea posible tras la menstruación. En este momento el grosor endometrial será el mínimo de todo el ciclo ¹⁰⁹. Sin embargo no se ha logrado establecer un punto de corte idóneo en este grupo de pacientes premenopáusicas que excluya patología ^{111, 112}.

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos utilizado ampliamente en mujeres con cáncer de mama. La exposición a tamoxifeno se ha asociado a un incremento de patología endometrial como pólipos (lo más frecuente), hiperplasia y carcinoma de endometrio. La mayoría de estas mujeres presentan endometrios más engrosados, siendo muy típico un patrón con múltiples espacios quísticos en su seno. Existe controversia en el punto de corte, recomendado en un rango de 4 a 10 mm para mujeres asintomáticas ³¹. Sí que está claro que las mujeres sintomáticas en tratamiento con tamoxifeno deben disponer de un estudio endometrial con biopsia dado el mayor riesgo de cáncer de endometrio que presentan.

Otros trabajos se plantean la influencia de las características de las pacientes en la utilidad de la ecografía transvaginal en las mujeres postmenopáusicas con sangrado. Según Van den Bosch ¹¹³ parámetros como la edad, el peso y el índice de masa corporal tienen poca relevancia clínica en la valoración del resultado de la ecografía transvaginal. Algunos autores han estudiado la influencia de factores de riesgo conocidos del cáncer de endometrio como la obesidad, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. En ausencia de malignidad o premalignidad, las mujeres diabéticas u obesas tienen un endometrio más grueso que las mujeres sin estos factores de riesgo. Estas diferencias no existen en mujeres con patología

endometrial maligna o premaligna. El área bajo la curva ROC, como indicador global de exactitud de la prueba diagnóstica, es inferior en las mujeres diabéticas y obesas. Por tanto en estas mujeres puede ser preferible realizar una biopsia endometrial independientemente del grosor endometrial medido con ecografía transvaginal ¹¹⁴.

La histerosonografía con infusión de suero salino es una técnica sencilla de realizar en la consulta habitual, que puede mejorar la capacidad diagnóstica de la ecografía transvaginal. Mejora la sensibilidad de la ecografía transvaginal de 72,4% a 91,4% ¹¹⁵. El uso de la histerosonografía es especialmente útil en el diagnóstico de formaciones intracavitarias de pequeño tamaño. Por ejemplo, desenmascara pólipos endometriales tras un endometrio engrosado, a la vez que indica su relación con la pared uterina. La técnica es sencilla, barata y es bien tolerada por la paciente ^{116, 117}.

El estudio de la vascularización endometrial o subendometrial con power-Doppler en ecografía bidimensional puede ser útil en la valoración del sangrado postmenopáusico y complementar el grosor endometrial.

En 1995, Sheth et al. ¹¹⁸ determinaron el índice de pulsatilidad (IP) y el índice de resistencia (IR) en un pequeño grupo de 45 mujeres postmenopáusicas con endometrios engrosados (mayor de 8 mm). No encontraron diferencias en estos dos índices entre la patología benigna (mayoritariamente pólipos endometriales) y la maligna. Este resultado se puede explicar por el escaso número de pacientes y la limitación técnica de los equipos utilizados en aquella época. Casi la mitad de los cánceres de endometrio del estudio no tenían vascularización apreciable con ecografía Doppler.

Pérez-Medina et al. ¹¹⁹ estudiaron a 806 mujeres con pólipos. Realizaron ecografía Doppler color y encontraron que los índices de resistencia bajos ($IR < 0,5$) predicen la existencia de atipias en los pólipos (sensibilidad 92,1%; especificidad 97,9%; valor predictivo positivo 68,6%; valor predictivo negativo 99,6%).

La utilización del power-Doppler mejora la capacidad diagnóstica de la prueba. En un grupo de 60 pacientes postmenopáusicas con sangrado genital, se demostró que la combinación de la medición del grosor endometrial y el power-Doppler mejoraba la sensibilidad (92,8%) y el valor predictivo negativo (95,3%), pero con especificidad y valor predictivo positivo bajos (43,4% y 33,3%, respectivamente) ¹²⁰.

Trabajos posteriores con mayor número de pacientes han mostrado la utilidad del estudio de la vascularización en la hemorragia postmenopáusica. En 2002, el grupo de Epstein ¹²¹ estudió un grupo de 83 mujeres postmenopáusicas con sangrado genital y endometrio mayor o igual a 5 mm. El análisis de las imágenes se basó en la valoración

• subjetiva de la morfología endometrial y del flujo power-Doppler color, tanto de manera subjetiva como objetiva con un programa informático. El estudio objetivo de las imágenes, analizado con ordenador, detectó más patología maligna en el grupo de mujeres con un endometrio de 5-15 mm que el estudio subjetivo de la morfología endometrial y la vascularización. Cuando el endometrio fue mayor de 15 mm, la valoración subjetiva fue superior. Este estudio es criticable por su extrema subjetividad. Se introduce un sesgo importante, dado que el ecografista elige la zona que él considera más vascularizada.

Alcázar et al.¹²² intentaron controlar el exceso de subjetividad introduciendo tres patrones de la vascularización endometrial: patrón de múltiples vasos, patrón de vaso único y patrón de vasos dispersos. Clasificó a sus 91 pacientes con sangrado postmenopáusico y endometrio engrosado en uno de estos tres grupos y relacionó cada patrón con el diagnóstico real. El cáncer de endometrio se asoció con un patrón de múltiples vasos (sensibilidad 78,8%, especificidad 100%) y el pólipo endometrial con un patrón de vaso único (sensibilidad 89,2%, especificidad 87%). Pero este sistema no parece útil para distinguir la hiperplasia endometrial (sensibilidad 57%)¹²². La reproducibilidad de estos patrones vasculares fue aceptable, especialmente la reproducibilidad intraobservador¹²³.

Posteriormente otros estudios también apuntan a la utilidad de la ecografía Doppler para diferenciar entre patología endometrial maligna y benigna¹²⁴.

Un trabajo realizado en tumores de mama muestra correlación entre la medición de la vascularización valorada mediante power-Doppler y la densidad microvascular por análisis inmunohistoquímico. La ecografía power-Doppler permitiría de este modo estudiar la angiogénesis tumoral¹²⁵.

1.5.5. Estrategia diagnóstica frente a la hemorragia postmenopáusica.

Todo sangrado postmenopáusico debe ser considerado un cáncer de endometrio hasta que se demuestre lo contrario. El riesgo de malignidad de estas pacientes varía entre 1% y 14%, dependiendo de los años transcurridos desde la menopausia y los factores de riesgo¹⁰⁸. Se han propuesto diferentes estrategias para el manejo de estas pacientes, buscando una buena capacidad diagnóstica y coste-efectividad, teniendo en cuenta que la hemorragia postmenopáusica es un cuadro frecuente que conlleva un gran consumo de recursos.

En 1993, Feldman¹²⁶ trató de identificar una estrategia diagnóstica para pacientes con un primer episodio de sangrado postmenopáusico. Estableció cuatro evaluaciones iniciales posibles: biopsia de endometrio, dilatación y legrado, histerectomía y observación hasta la recurrencia del sangrado. La biopsia endometrial fue la estrategia con mejor coste-efectividad

de las cuatro. El coste fue de 41000\$ por año de vida ganado en las pacientes de riesgo moderado para cáncer o hiperplasia compleja (riesgo 10%). En aquellas mujeres con riesgo bajo, los costes fueron altos incluso para la biopsia de endometrio. Para cualquier grupo de pacientes, ni el legrado ni la histerectomía fueron más coste-efectivas como valoración inicial. Este trabajo no valoró la posibilidad de la ecografía transvaginal.

Posteriormente en 2003, Dijkhuizen¹²⁷ publicó un trabajo similar incluyendo ya la ecografía transvaginal. Las estrategias incluidas fueron: ecografía transvaginal, ecografía transvaginal y biopsia endometrial, ecografía transvaginal e histeroscopia y biopsia endometrial únicamente. Las dos estrategias más coste-efectivas fueron la biopsia endometrial y la ecografía transvaginal seguida de biopsia endometrial en caso de engrosamiento endometrial. La biopsia endometrial fue más rentable si la prevalencia de la enfermedad era superior o igual a 15,3%. La segunda opción era la mejor si había prevalencias menores de cáncer de endometrio. Para conocer esta probabilidad de enfermedad se debe valorar la edad de la paciente y si existen los factores de riesgo ya comentados previamente (hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, nuliparidad, etc.).

Estos resultados han sido corroborados por estudios posteriores. Para el grupo de Clark¹²⁸, en 2006, la estrategia menos cara tras el primer sangrado postmenopáusico es la ecografía transvaginal como procedimiento diagnóstico inicial. Siempre son más baratos aquellos protocolos basados en la ecografía transvaginal (prevalencia de cáncer baja (5%)) o biopsia endometrial (prevalencia alta (10%)) y siempre son más costo-efectivos los protocolos con cualquier estrategia diagnóstica frente a no hacer nada.

Las estrategias basadas en la ecografía pueden mejorarse incluyendo características de las pacientes, que normalmente no son tenidas en cuenta, dada la asociación del cáncer de endometrio con ciertos factores de riesgo¹²⁹.

Las pacientes con sangrado recurrente merecen una consideración especial, a pesar de disponer de un resultado negativo en la valoración inicial. Hasta un 20% de estas mujeres pueden presentar una hiperplasia atípica o un cáncer de endometrio. Incluso mujeres con un grosor endometrial considerado normal (menor de 4 mm), pueden tener un carcinoma seroso desarrollado a partir de endometrio atrófico¹³⁰.

Con estos datos se han sugerido diferentes protocolos de actuación. El protocolo propuesto a continuación se basa en la ecografía transvaginal como primera opción terapéutica. Ante un endometrio menor de 4 ó 5 mm, se recomienda seguir una actitud expectante y no realizar más procedimientos salvo que exista recurrencia del sangrado. Si el grosor endometrial es mayor o no se visualiza correctamente, se debería realizar un

histerosonografía. En el caso de detectar lesiones focales o asimetrías endometriales, el siguiente paso es una histeroscopia diagnóstica. Si el engrosamiento endometrial es simétrico la muestra de tejido se debe obtener con biopsia endometrial.

En el Hospital 12 de Octubre, el protocolo para la toma de biopsia endometrial siempre se realiza mediante histeroscopia diagnóstica, puesto que permite la biopsia dirigida bajo visión directa, visualización correcta de toda la cavidad endometrial y valoración de extensión de la enfermedad al canal cervical.

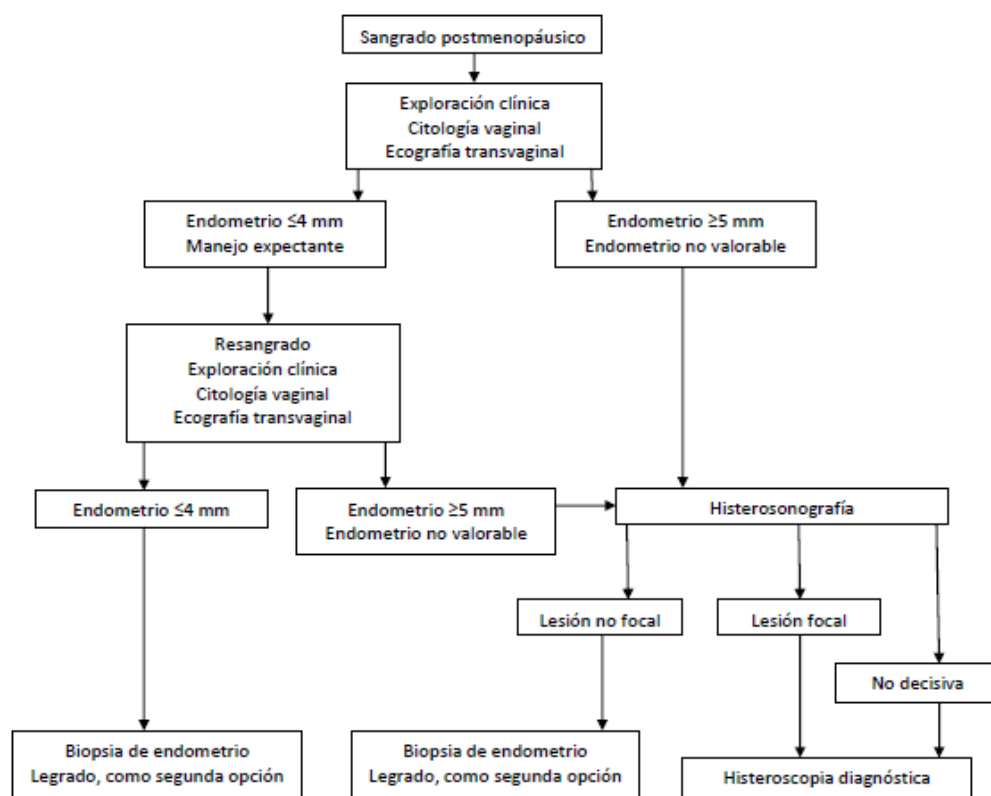


Figura 11. Guía clínica para el manejo de la hemorragia postmenopáusica.

Extraído de: Epstein E, Valentin L. Managing women with post-menopausal bleeding. Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004;18:125-43¹³¹.

1.5.6. Despistaje del cáncer de endometrio.

El screening del cáncer de endometrio no está aceptado en la población general. Un buen test de despistaje debe tener una alta sensibilidad en estadios precoces para influir en el curso natural de la enfermedad y tener alta especificidad para evitar falsos positivos. Por el momento no tenemos a nuestra disposición una técnica diagnóstica buena, barata y no invasiva. La citología presenta sensibilidades bajas y no es una técnica coste-efectiva¹³². La biopsia endometrial es un técnica invasiva, no idónea para el despistaje.

Debemos tener en cuenta que el cáncer de endometrio debuta generalmente con sangrado genital postmenopáusico y en la mayoría de los casos, sin técnicas de screening, el diagnóstico va a ser precoz, la gran mayoría en estadio I ⁸⁸.

El estudio de las pacientes asintomáticas no es coste-efectivo. La prevalencia del cáncer de endometrio en este grupo de mujeres es de 0,2-0,6%. Con esta prevalencia tan baja, el incremento de esperanza de vida es muy bajo con costes elevados ¹²⁷.

Por todo ello, la American Cancer Society recomienda medidas educativas en las mujeres de medio y alto riesgo para cáncer de endometrio, especialmente en cuanto a sangrado postmenopáusico.

No hay evidencia para recomendar el despistaje del cáncer de endometrio en las mujeres en tratamiento con tamoxifeno. El American College of Obstetricians and Gynecologists recomienda un examen ginecológico anual y sólo estudiar aquellos casos con sangrados anormales ¹³³.

Las mujeres con síndrome de Lynch merecen una atención especial. Estas pacientes tienen un riesgo elevado de presentar un cáncer de endometrio, estimado entre 40 y 79%. Este riesgo es incluso mayor que el de sufrir un cáncer colorrectal según muchos estudios. Además en un 61% de las mujeres con cáncer de endometrio se encuentra un segundo cáncer primario. Esto muestra la importancia de la realización de un despistaje de la patología endometrial en este grupo de población. La mayoría de las guías recomiendan la obtención de una muestra de endometrio y ecografía transvaginal anuales desde los 30-35 años. Una vez completados los deseos genésicos se recomienda la cirugía profiláctica como la estrategia más coste-efectiva ^{40, 134}.

1.6. Ecografía tridimensional en el diagnóstico del cáncer de endometrio.

Durante la década de los años noventa, la aparición comercial de los primeros ecógrafos con capacidad tridimensional abrió un nuevo campo para el diagnóstico, tanto en ginecología como en obstetricia. Al contrario que en la ecografía tradicional, el desarrollo de la ecografía tridimensional ginecológica ha sido mucho más rápido que la obstétrica ¹³⁵.

1.6.1. Aspectos técnicos.

En un editorial publicado en 1993, Feichtinger¹³⁶ apunta ya las ventajas de la ecografía transvaginal tridimensional y sus posibles usos en ginecología y obstetricia. Enfatiza la importancia de la visualización de un tercer plano, el coronal, imposible de obtener hasta ese momento, con mucha más información que el estudio convencional bidimensional. Era la primera vez que se podía observar de este modo todo el tejido endometrial y su contorno, pólipos endometriales y miomas en su localización exacta, irregularidades en la proliferación del endometrio, malformaciones uterinas e identificación precisa en los tres planos de dispositivos intrauterinos¹³⁶. Todos estos usos se han validado posteriormente¹³⁷. También predice el potencial de la combinación de la ecografía tridimensional con el Doppler color¹³⁶.

El método más primitivo y sencillo para la obtención de imágenes tridimensionales utilizaba sondas lineales convencionales a las que se adjuntaba una lente cilíndrica divergente. La única utilidad clínica era la valoración en tiempo real de la cara fetal en el tercer trimestre y el sistema esquelético en el segundo trimestre. Este sistema no era aplicable a la ecografía ginecológica. El gran tamaño de las lentes no hacía aplicable esta técnica a las sondas transvaginales y suponía una pérdida de la calidad de imagen y la sensibilidad diagnóstica de la prueba^{135, 138}.

Con el paso de los años, el desarrollo tecnológico ha resuelto los problemas planteados en el pasado: capacidad de volumen para el almacenamiento de las imágenes, sondas que permiten el barrido de las imágenes, técnicas más avanzadas para el procesamiento de las imágenes...

Otros métodos más complejos están basados en la adquisición de un gran número de cortes mediante el movimiento del transductor, almacenados después en un ordenador como un volumen. Estos datos pueden ser estudiados posteriormente con una reconstrucción en secciones, una representación de la superficie externa de la estructura o del volumen.

La mayoría de los ensayos clínicos publicados han sido realizados con equipos diseñados por Kretz Technik (Voluson). Estos aparatos presentan la ventaja de un tiempo corto para la adquisición del volumen y un procesamiento rápido de los datos, con imágenes tridimensionales en tiempo real. La sonda transvaginal tiene un transductor con movimiento mecánico que permite la captura del volumen con un ángulo y profundidad suficiente para incluir completamente el útero y ovarios de tamaño moderado. Posteriormente las imágenes son reconstruidas y analizadas en cualquier plano y sección que se desee, muchos de ellos imposibles de obtener con ecografía convencional, con la posibilidad adicional de calcular volúmenes¹³⁵. Convencionalmente los planos se denominan A (plano longitudinal), B (plano transversal) y C (plano coronal)¹³⁹.

En el futuro es de esperar un avance similar al que ocurrió con la tomografía computerizada. Comenzó como un método para la valoración tridimensional de estructuras óseas con pocas aplicaciones y hoy se ha convertido, con las mejoras técnicas en imprescindible para el estudio de tejidos blandos y vascularización ¹³⁸.

1.6.2. Cálculo del volumen en ecografía tridimensional.

Hasta el momento el cálculo del volumen había sido estimado a partir de las mediciones realizadas en ecografía bidimensional, con fórmulas que asumían la regularidad del objeto medido. La ecografía tridimensional permite medir el volumen de una manera más práctica y fiable al tener en cuenta las irregularidades del contorno.

Inicialmente el volumen se calculaba con la ayuda de un programa informático, desplazando la imagen a través de uno de los tres planos mientras se delineaba el contorno de interés en otro plano en múltiples secciones hasta completar todo el volumen.

Esta técnica cayó en desuso tras aparecer el programa VOCAL® (Virtual Organ Computer-aided Analysis). Este programa permite la rotación de la imagen tridimensional a lo largo de un eje axial con un número determinado de pasos. Este eje central es elegido por el investigador con dos calipers en cada extremo del volumen a medir. Se puede elegir entre cuatro pasos de rotación de 6, 9, 15 y 30°. Puesto que la rotación completa es de 180°, se realizarán 30, 20, 12 y 6 pasos respectivamente. En cada uno de estos pasos, se define de modo manual el contorno que nos interesa con el ratón. Existen otros métodos automáticos y semi-automáticos para definir el contorno, pero son menos flexibles.

Muchos investigadores se han preocupado en determinar la reproductibilidad y la fiabilidad de las mediciones de volumen realizadas con ecografía tridimensional.

Los primeros estudios analizaron in vitro la fiabilidad de los nuevos ecógrafos tridimensionales para la medición de distancias y el cálculo del volumen ^{139, 140}. En 1996, el grupo de Riccabona ¹⁴¹ adquirió volúmenes de 21 globos con distintos volúmenes, medidos en su superficie o en un baño líquido. Después analizó las imágenes obtenidas con mediciones capa a capa. Las medidas de distancia entre dos puntos con ecografía tridimensional fueron fiables y equivalentes a las obtenidas con ecografía bidimensional. Las mediciones de volumen fueron fiables con ecografía tridimensional tanto en morfologías elipsoides como irregulares. La fiabilidad fue muy superior respecto a la ecografía bidimensional en la medición de los objetos con contornos irregulares.

Raine-Fenning ¹⁴² publicó el 2003 el primer artículo en el que se investigaba la fiabilidad y validez de la técnica VOCAL® para el cálculo del volumen con un ensayo in vitro y

comparaba este método con el previo, basado en secciones. Dos ecografistas adquirieron volúmenes de varios objetos, rellenos de agua de volumen conocido, con diferentes tamaños y contornos. Después analizaron las imágenes obtenidas y calcularon el volumen con los cuatro grados de rotación disponibles en el programa VOCAL® en los planos B (transverso) y C (coronal). La técnica VOCAL® fue más fiable que la técnica previa. Cuanto menores fueron los grados de cada paso de rotación, con más pasos y más medidas por tanto, mayor fue la fiabilidad de la medición. El paso de rotación de 9° fue el preferido, tan fiable y válido como el paso de rotación de 6°, pero mucho más rápido puesto que exige 10 pasos menos. Todas las mediciones de ambos investigadores fueron algo superiores al volumen real, pero la concordancia interobservador fue muy alta, algo esencial para la utilidad en la clínica. Para el cálculo del volumen, la morfología del objeto es más determinante que el volumen absoluto. El objeto más irregular presentó las mediciones más alejadas del volumen real.

Muchos autores han confirmado estos hallazgos posteriormente y se han incluido nuevos avances técnicos que mejoran el rendimiento de la ecografía tridimensional como el “Extended Imaging Vocal”. Este nuevo método muestra múltiples cortes paralelos sobre los que se delinea el contorno del objeto y podría ser superior a los demás para el cálculo del volumen de objetos irregulares¹⁴³.

Con la utilización de tejidos animales se han buscado modelos experimentales más similares a la realidad clínica. Por ello se han utilizado volúmenes menores que los globos utilizados en los estudios in vitro, más parecidos a los volúmenes del endometrio real. Además estos tejidos simulan mejor las condiciones del endometrio real por la misma apariencia ecográfica. Un modelo experimental de útero se puede realizar introduciendo dentro de un trozo de hígado de vaca (contorno uterino) un volumen conocido de músculo de pollo (endometrio). La imagen ecográfica asemeja la del útero real. La ventaja de este sistema es que permite determinar la fiabilidad del cálculo del volumen en condiciones casi idóneas, ya que in vivo es imposible comparar las mediciones realizadas con el volumen real del endometrio, que es desconocido. Utilizando este modelo y el programa VOCAL® con pasos de rotación de 15°, Martins et al.¹⁴⁴ obtuvieron una buena correlación intraobservador e interobservador con validez de los volúmenes obtenidos comparados con el volumen real. El tiempo empleado en todo el procedimiento no fue mayor de 4 minutos.

De la misma manera se han realizado estudios similares utilizando piezas de histerectomía, comparando el volumen ecográfico previo y el real tras la cirugía. Los resultados también validan la utilidad de la técnica^{140, 145}.

Los estudios basados en el análisis de los volúmenes de endometrio real sólo permiten determinar la reproducibilidad de la técnica, puesto que no podemos conocer el volumen real del tejido. Raine-Fenning¹⁴⁶ realizó múltiples determinaciones con diez volúmenes de endometrio con el método rotacional VOCAL® con 30°, 15° y 9° y el método basado en múltiples cortes. El método rotacional fue el más reproducible (intraobservador), especialmente con los pasos de rotación menores de 30°. Las variaciones de las medidas en los grupos de 15° y 9° eran claramente inferiores a las otras y además los valores obtenidos eran superiores, pudiendo reflejar una mayor información de las regiones cornuales gracias al plano coronal (plano C).

La ecografía tridimensional permite estudiar los cambios fisiológicos del volumen endometrial satisfactoriamente¹⁴⁷. Es importante para poder diferenciar entre un volumen potencialmente patológico y uno normal. El endometrio experimenta un aumento del volumen y del grosor significativo durante la fase folicular. En el momento de la ovulación se alcanza un valor máximo, que permanece estable durante la fase lútea hasta el momento de la menstruación^{148, 149}. Los cambios en el grosor y el volumen endometrial presentan una alta correlación. Sin embargo hay que conocer la paridad, puesto que las mujeres con hijos tienen un volumen endometrial significativamente superior a las nulíparas (volumen máximo de 4,159 frente a 2,234 cm³)¹⁴⁸.

Los cambios en el endometrio en los ciclos con estimulación ovárica también han sido estudiados mediante ecografía tridimensional. La reproducibilidad es buena, tanto intra como interobservador¹⁵⁰. De nuevo el mejor método es el rotacional, con pasos de rotación de 15° o menores¹⁵¹.

En situaciones patológicas como el sangrado postmenopáusico, las correlaciones intraobservador e interobservador son elevadas para el cálculo del volumen en pacientes con y sin patología maligna. La correlación no fue tan buena para la medición del grosor endometrial con ecografía convencional¹⁵².

1.6.3. Estudio de la vascularización en ecografía tridimensional.

La cuantificación del flujo mediante ecografía es más difícil que el cálculo de longitudes o áreas. El estudio de la vascularización se puede realizar mediante el análisis de la onda (Doppler pulsado) o la cuantificación del flujo mediante color, como medida de los múltiples vectores de velocidad calculados en un área. La función power-Doppler permite localizar el movimiento, sin tener en cuenta la velocidad o la dirección, independientemente del ángulo de insonación¹⁵³. Indica la fuerza de la señal que depende, entre otras cosas, de la dispersión

de la señal, la velocidad y la viscosidad del fluido¹⁵⁴. La cuantificación del power-Doppler correspondería con la medida del “número de dispersores”, predominantemente el “número de eritrocitos”¹⁵⁵. Estas características del power-Doppler lo hacen apropiado para la evaluación de flujos multidireccionales y por ello para conocer de manera aproximada la perfusión tisular¹⁵³.

En ecografía tridimensional se utilizan índices para conocer la vascularización del tejido distintos a los usuales en ecografía convencional. Los índices de resistencia y pulsatilidad en ecografía bidimensional han demostrado su utilidad en el conocimiento de la perfusión uterina o la angiogénesis del folículo ovárico¹⁵⁶.

El Power-Doppler tridimensional (3D-PD) y el programa VOCAL® permiten una reconstrucción de la red vascular tridimensional y calculan los tres índices de 3D-PD basados en la cantidad total y relativa de información power-Doppler dentro del volumen total. Estos parámetros son el Índice de Vascularización (IV), Índice de Flujo (IF) y el Índice de Vascularización Flujo (IVF)¹⁵⁷.

El Índice de Vascularización (IV) representa la cantidad de vasos dentro del volumen deseado. Es un ratio entre los voxels codificados con color y el total de voxels dentro del volumen diseñado previamente. Expresa un porcentaje y por ello su valor es de 0-100^{156, 157}.

El Índice de Flujo (IF) refleja la intensidad del flujo en el momento del barrido ecográfico. Es la media de la intensidad de la señal power-Doppler de todos los voxels codificados con color. Su valor también es de 0-100 pero no tiene unidades^{156, 157}.

El Índice de Vascularización Flujo (IVF) se cree que representa tanto el flujo sanguíneo como la vascularización. Es una mezcla de los dos anteriores y se corresponde con la perfusión del tejido. Tampoco tiene unidades y sus valores son de 0 a 100. Es una relación matemática derivada de multiplicar el IV y el IF, y dividir el resultado entre 100^{156, 157}.

En la siguiente figura se presentan los algoritmos utilizados para el cálculo de estos índices, donde c es el valor del color (0-100), g es valor de la escala de grises (0-100), $hg(x)$ es la frecuencia del valor de gris x y $hc(x)$ es la frecuencia del valor de color x en la imagen ecográfica¹⁵⁸.

$$\begin{aligned}
 VI &= \frac{\sum_{c=1}^{100} b_c(c)}{\sum_{g=1}^{100} b_g(g) + \sum_{c=0}^{100} b_c(c)} & FI &= \frac{\sum_{c=1}^{100} c \cdot b_c(c)}{\sum_{c=1}^{100} b_c(c)} \\
 VFI &= \frac{\sum_{c=1}^{100} c \cdot b_c(c)}{\sum_{g=1}^{100} b_g(g) + \sum_{c=0}^{100} b_c(c)}
 \end{aligned}$$

Figura 12. Algoritmo para el cálculo de los índices de vascularización.

Extraído de: Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:633-9¹⁵⁸.

Desde el primer artículo de Pairleitner et al.¹⁵⁹ han surgido múltiples trabajos sobre el papel del 3D-PD. Aún así hay menos estudios basados en modelos experimentales que los dedicados al estudio del volumen.

La importancia de conocer la vascularización tisular es especialmente importante en oncología, puesto que el árbol vascular de los tumores malignos es distinto de los tejidos sanos y la densidad microvascular es mayor en tejidos tumorales⁷⁰.

Como demuestran diferentes artículos, estos índices de 3D-PD son muy dependientes del flujo y de la configuración del ecógrafo, además de la concentración de partículas en el fluido y la atenuación de los ultrasonidos a su paso por el tejido¹⁶⁰.

Raine-Fenning y su grupo publicaron en 2008 dos artículos con modelos experimentales de vascularización. En el primero de ellos¹⁵⁵ evaluaron la relación entre IV, IF e IVF con el número de vasos, el flujo, la atenuación y la densidad eritrocitaria. Se diseñó un modelo in vitro con una bomba que movía un líquido basado en partículas de nylon, que simulaba la sangre, alrededor de un sistema cerrado de tanques ocupados por un material formado por agar, que simulaba el tejido. Después con una sonda transvaginal se realizaron capturas en condiciones distintas de flujo, profundidad, número de vasos y densidad “sanguínea”. Existía una relación lineal positiva entre el IV y el IVF y todos los factores excepto la profundidad, que presentaba con estos índices una relación lineal negativa. Es decir a mayor número de vasos, mayor volumen de flujo o densidad eritrocitaria y mayores eran los valores de IV e IVF. Cuanto mayor era la distancia del tejido a la sonda, estos índices eran menores. Aunque IV no representa el número de vasos, sí existe una correlación entre el número de voxels con color y el número de vasos. El valor del IF mostró una relación más compleja, en

cuanto al número de vasos: su valor aumentó hasta un máximo de tres vasos, con disminución posterior. El valor de IF aumentó rápidamente con la densidad del líquido hasta alcanzar una meseta. Respecto a la profundidad, el valor de IF permaneció más estable que los otros índices, pero disminuyó rápidamente a partir de una distancia mayor de 55mm entre la sonda y el “vaso”.

En un segundo estudio basado en el modelo anterior, Raine-Fenning et al.¹⁶¹ analizaron la influencia de los ajustes del ecógrafo y la velocidad de adquisición del volumen en los parámetros del 3D-PD. Todos los ajustes del power-Doppler afectaron a estos índices, pero los más influyentes fueron la ganancia y el “power-signal”, seguido por la frecuencia de repetición de pulsos (PRF). La velocidad de adquisición también varió los índices vasculares, pero su influencia se reducía cuanto más rápido era el barrido. El resto de los ajustes de la máquina afectó en menor cuantía al valor de los índices 3D-PD.

En un trabajo similar publicado en 2008 por un grupo holandés¹⁶², se construyeron dos modelos in vitro: un modelo fantasma equivalente a tejido y un modelo de flujo fantasma construido con una bomba que genera un flujo conocido a través de unos tubos que simulan pequeños vasos in vivo. Concluyeron que los ajustes del ecógrafo afectan al valor del IV e IF y que el valor del IV sobrestima el índice de vascularización real.

La consecuencia de los anteriores artículos es clara. Se deberían establecer unos criterios únicos de ajuste de la máquina para poder comparar entre los diferentes estudios. Los trabajos deben incluir información sobre los ajustes y la profundidad máxima del objeto estudiado¹⁵⁶. Pero existen tantas posibilidades de ajuste en cada máquina que sería muy difícil ajustarlos de manera correcta y universal, además de existir diferentes modelos de aparatos¹⁶⁰.

La atenuación es un factor importante que puede afectar a los índices 3D-PD. Varía según el hábito materno, la profundidad del tejido a estudiar o el tipo de tejido interpuesto¹⁵³. Otro modo de tener en cuenta la atenuación es normalizando la señal del Doppler utilizando el FMBV (Fractional Moving Blood Volume), escogiendo una zona de vascularización máxima, como el centro de un gran vaso, para definir la dispersión máxima. Cualquier medida posterior se compara con este máximo en una escala de 0 a 1¹⁵³. Algunos autores piensan que sin esta herramienta los únicos índices válidos serían los obtenidos con sonda transvaginal¹⁶⁰. Cuando la sonda está en contacto con la zona a examinar, se reduce al mínimo la atenuación, como ocurre en la ecografía transvaginal¹⁵³.

Se ha comprobado también la existencia de artefactos en la señal del power-Doppler en modelos experimentales libres de flujo (músculo, aire y agua) relacionados con los ajustes

de la ganancia y la distancia al transductor, que alterarían los índices de vascularización tridimensional. Para disminuir estos artefactos es recomendable reducir la ganancia y la distancia del tejido al transductor al mínimo posible¹⁶³.

Otros modelos experimentales se basan en el uso de tejidos “vivos” como tumores. En estudios de final de los años 90, el uso de la ecografía tridimensional en tumores hepáticos permitió una correcta valoración del árbol vascular en poco tiempo, siendo éste superponible a la imagen obtenido por angiografía¹⁶⁴. En tumores de ratón se demostró que existía una mejor correlación entre la imagen obtenida con ecografía tridimensional, frente a la ecografía bidimensional, y la estimación histológica de la vascularización tumoral¹⁶⁵.

La placenta también ha sido el objetivo de diversos trabajos. Es un modelo interesante por su peculiar vascularización (posee dos lechos vasculares yuxtapuestos, materno y fetal) y su relación con ciertas patologías de la gestación¹⁶⁶. Se ha relacionado, por ejemplo, el descenso de los índices de vascularización 3D-PD con anomalías del cariotipo.

En 2010 se ha publicado el primer ensayo in vivo en ovejas para confirmar la correlación entre los índices de 3D-PD medidos en la unidad uteroplacentaria y el flujo sanguíneo real. Manteniendo únicamente la arteria uterina que irrigaba el cuerno uterino embarazado de una oveja y con un flujo controlado a través de ella, se estudiaron los índices de vascularización 3D de la placenta. Se encontró una correlación positiva entre los parámetros 3D-PD y el flujo sanguíneo verdadero de la arteria uterina. La correlación fue especialmente buena para IV e IVF, y no tanto para IF¹⁶⁷.

Cada mes la interacción entre hormonas y factores de crecimiento produce la angiogénesis fisiológica del endometrio¹⁴⁹. En la práctica clínica puede resultar interesante conocer la vascularización endometrial tanto durante el ciclo menstrual natural como en ciclos estimulados artificialmente.

En 2004, Raine-Fenning et al.¹⁶⁸ publicaron un trabajo cuantificando las variaciones en la vascularización endometrial durante el ciclo menstrual. Realizaron ecografías seriadas a 27 mujeres con ciclos menstruales normales. Con la ayuda del programa VOCAL® y la opción “shell” (que amplía el volumen seleccionado con un segundo contorno de un tamaño determinado) calcularon la vascularización endometrial y subendometrial. En los dos casos, tanto IV como IVF aumentaron durante la fase proliferativa, con un pico máximo tres días antes de la ovulación y un descenso posterior, hasta un valor mínimo el quinto día postovulatorio. Después los dos índices se recuperaron durante la fase secretora. El IF se comportó de manera similar, pero con un descenso de su valor más prolongado tras la ovulación. Como curiosidad, los valores de IV e IVF fueron más bajos en mujeres fumadoras.

Jokubkiene et al.¹⁴⁹ describieron posteriormente cambios similares en la vascularización subendometrial y endometrial durante el ciclo menstrual normal, medidos con 3D-PD y analizados también con el programa VOCAL®, con controles seriados durante todo el ciclo menstrual a catorce mujeres. A diferencia del estudio anterior, el valor más bajo tras la ovulación se alcanzó dos días después de ésta.

El flujo sanguíneo endometrial y subendometrial es mayor en mujeres con ciclos naturales que en aquéllas con ciclos estimulados para fecundación in vitro¹⁶⁹. Existe una correlación negativa entre el índice de resistencia (IR) de la arteria uterina y el flujo sanguíneo endometrial medido con 3D-PD en ciclos naturales, pero no en ciclos estimulados. La correlación es muy pobre si se trata de flujo subendometrial. Es decir, el estudio Doppler de los vasos uterinos no refleja el flujo sanguíneo real del endometrio, y es más lógico utilizar el flujo sanguíneo endometrial y subendometrial con 3D-PD. Probablemente se deba a que la mayor parte del flujo vascular uterino está dirigido al miometrio, más voluminoso que el endometrio, y a la existencia de circulación colateral entre los vasos uterinos y ováricos¹⁷⁰. Además el estudio power-Doppler es más sensible para detectar velocidades más bajas que el estudio Doppler convencional¹⁷¹.

A pesar de ciertos datos contradictorios, parece que los cambios en la angiogénesis endometrial están relacionados con la ovulación y son esenciales para la nidación del embrión. En la práctica clínica, los flujos endometrial y subendometrial son especialmente interesantes en el campo de la reproducción asistida, como indicadores de la receptividad endometrial. Diversos parámetros de la ecografía bidimensional (grosor endometrial, patrón de distribución vascular o flujo sanguíneo endometrial y subendometrial) han sido investigados, pero tienen escaso valor predictivo para determinar la receptividad endometrial¹⁷¹.

No parecen existir diferencias en cuanto a volumen endometrial en aquellas pacientes que consiguen embarazo o no tras un ciclo de fecundación in vitro¹⁷¹⁻¹⁷³.

El 3D-PD resulta más prometedor para la predicción de gestación, aunque existen resultados contradictorios. Raine-Fenning¹⁷⁴ describió una vascularización endometrial y subendometrial reducida durante la fase folicular tardía en mujeres con subfertilidad inexplicada. Wu¹⁷⁵ encontró que el IVF subendometrial fue mayor en las mujeres que lograban la gestación mediante fecundación in vitro frente a las que no lo conseguían (el mejor resultado con valores de IVF>0,24). Ng et al.¹⁷⁶ estudiaron a 525 mujeres en su primer ciclo de fecundación in vitro y concluyeron que los parámetros de 3D-PD, endometrial y subendometrial, no eran buenos predictores de embarazo. El mismo grupo llegó a conclusiones similares en ciclos de transferencia de embriones congelados¹⁷⁷. Sin embargo,

para Mercé et al.¹⁷⁸ los índices 3D-PD y el volumen endometrial sí son útiles para valorar la receptividad endometrial y predecir gestación, en ciclos de fecundación in vitro e inyección intracitoplasmática de espermatozoides, especialmente si no se transfieren embriones grado 1 o sólo se transfiere un embrión grado 1. Estas contradicciones parecen explicarse por las diferencias metodológicas, en particular el momento en el que se realiza la ecografía¹⁷¹.

Incluso un grupo francés ha dado un paso más y ha intentado relacionar la vascularización endometrial, medida con 3D-PD, con citoquinas endometriales (IL-18, IL-18BP e IL-15) y células CD56+. El grupo con fracasos recurrentes tras técnicas de reproducción asistida tenía distinta expresión de IL-18 e IL-15 que el grupo control, pero sólo se encontró correlación significativa entre la IL-15 y el flujo subendometrial¹⁷⁹.

La concordancia en la medición del flujo con 3D-PD ha sido demostrada en varios estudios. Raine-Fenning et al.¹⁵⁸ publicaron una alta fiabilidad en las medidas, tanto intraobservador como interobservador, de la perfusión en ovario, endometrio y subendometrio utilizando el programa VOCAL® y la opción “shell” para aumentar el contorno definido. Järvelä et al.¹⁸⁰ también encontraron una alta concordancia estudiando el volumen y la vascularización ováricos. La reproducibilidad intraobservador fue mejor que la interobservador para todos los parámetros de manera global. La reproducibilidad intraobservador fue alta para los tres índices de 3D-PD, mientras que la fiabilidad interobservador fue buena para IV e IVF pero pobre para el IF.

El flujo de alta definición (HDF, High-Definition Flow) es una nueva técnica con mejor resolución, menos artefactos y mejor sensibilidad para los pequeños vasos comparado con el power-Doppler. Los índices 3D-PD obtenidos con HDF son significativamente mayores que los calculados a partir de imágenes con power-Doppler, posiblemente por su mejor sensibilidad¹⁸¹.

1.6.4. Aplicación del volumen y vascularización de la ecografía tridimensional en la patología endometrial.

El sangrado uterino postmenopáusico es una entidad frecuente y se han dedicado múltiples esfuerzos para su correcto diagnóstico. Basados en los estudios anteriores que confirman la utilidad y fiabilidad de la ecografía tridimensional, muchos autores han investigado la posibilidad de utilizar esta técnica para el diagnóstico de la patología endometrial, como ya se ha hecho con la ecografía bidimensional.

1.6.4.1. Estudio del volumen en la patología del endometrio.

El grosor endometrial es utilizado hoy en día como indicador de riesgo de carcinoma de endometrio, basado en la evidencia de múltiples artículos y metaanálisis^{107, 108, 110}. Sin embargo, dos endometrios de igual grosor, pueden tener diferentes volúmenes si existen irregularidades endometriales o diferencias en el tamaño uterino¹⁸².

El primer trabajo que planteó el valor diagnóstico del volumen endometrial frente a grosor endometrial en mujeres con sangrado postmenopáusico se publicó en 1996¹⁸³. 103 mujeres fueron reclutadas para este estudio. El volumen se calculó con la técnica de múltiples secciones. El grosor endometrial medio en los casos con cáncer de endometrio fue de 29,5 mm y el volumen medio de 39,0 ml. Las pacientes con patología benigna tuvieron un grosor y volumen significativamente inferiores. El grosor medio fue similar en pólipos e hiperplasia endometrial (15,3 mm y 16 mm, respectivamente), pero no el volumen, significativamente superior en la hiperplasia (8,0 ml) que en los pólipos (2,4 ml). El grosor endometrial y el volumen medios en mujeres con endometrio atrófico o normal fue de 5,3 mm y 0,9 ml, también con diferencia estadísticamente significativa comparado con endometrios anormales. Sin embargo, hubo una superposición en la medición del grosor endometrial entre las pacientes sin patología y con patología benigna y maligna. Los mejores puntos de corte para el diagnóstico de carcinoma de endometrio fueron de 15 mm de grosor (sensibilidad 83,3%; especificidad 88,2%; valor predictivo positivo 54,5%) y de 13 ml de volumen (sensibilidad 100%; especificidad 98,8%; valor predictivo positivo 91,7%). La curva ROC mostró que el volumen endometrial es más sensible para detectar cáncer de endometrio¹⁸³.

Once años después, Mansour et al.¹⁸² llegaron a una conclusión similar, calculando el volumen con el programa VOCAL® en 170 mujeres con sangrado postmenopáusico. El volumen se mostró más sensible que el grosor endometrial para predecir malignidad. Para este grupo el mejor punto de corte fue de 1,35 ml (sensibilidad 100%; especificidad 71%). Esta diferencia de volumen con el estudio anterior se debe probablemente a que se incluyeron los casos de atipia en el grupo de cáncer de endometrio¹⁵⁷.

Yaman et al.¹⁸⁴ describieron en 213 mujeres con sangrado postmenopáusico una alta sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de endometrio con el volumen endometrial. Pero también encontraron que el volumen endometrial identificaba mejor a las pacientes sanas que la ecografía bidimensional. El punto de corte óptimo es de 2,7 ml (sensibilidad 100%; especificidad 69%; valor predictivo positivo 44,2%; valor predictivo negativo 100%).

Otros trabajos, que se comentarán posteriormente, también llegan a conclusiones similares¹⁸⁵⁻¹⁸⁷.

1.6.4.2. Estudio de la vascularización en la patología del endometrio.

Otra pregunta importante es si la vascularización endometrial medida con 3D-PD puede predecir el cáncer de endometrio.

Odeh et al.¹⁸⁵ publicaron el primer trabajo sobre la capacidad diagnóstica de la vascularización tridimensional en el cáncer de endometrio. Estudiaron a 56 mujeres postmenopáusicas y a 89 mujeres perimenopáusicas con sangrados anormales. Compararon el resultado final del estudio anatomopatológico con varios parámetros de la ecografía (grosor y volumen endometriales y los tres índices de vascularización 3D-PD, con el programa VOCAL®). El grupo de mujeres sin patología maligna o premaligna (histología normal o pólipo endometrial) tuvo un grosor y volumen endometriales menores de manera significativa que el grupo con anatomía patológica anormal (hiperplasia o cáncer) (11mm vs 15,5mm de grosor endometrial; 6,87 cc vs 13,79 cc de volumen endometrial). La media de volumen en el grupo de cáncer de endometrio fue de 18,1 cc. Las diferencias entre los dos grupos en el cálculo de los índices 3D-PD también fueron significativas, con valores superiores en el grupo del cáncer o hiperplasia (IV 2,27% vs 2,95%; IF 18,6 vs 23,6; IVF 0,68 vs 0,89). El mejor predictor para cáncer de endometrio fue un volumen de 3,56 cc, con sensibilidad 93,1% y especificidad 36,2%. Según las curvas ROC, el volumen endometrial es más sensible que el grosor endometrial para el diagnóstico de cáncer de endometrio. Los índices 3D-PD tuvieron buenos valores de sensibilidad, pero bajas especificidades. El volumen endometrial complementa estos índices, porque permite diagnosticar los falsos negativos no detectados sólo con el estudio de la vascularización.

Mercé et al.¹⁸⁶ seleccionaron un grupo de mujeres con sangrado y diagnóstico de hiperplasia de endometrio (n=29) y carcinoma de endometrio (n=55). Preoperatoriamente, realizaron la medición del grosor endometrial, índice de resistencia intratumoral, volumen endometrial e índices 3D-PD, calculados con el programa VOCAL® y 9° de pasos de rotación. No hubo diferencias significativas de grosor endometrial entre los dos grupos (13,7mm vs 16,32 mm, hiperplasia vs carcinoma). Las diferencias sí fueron significativas en el resto de los parámetros como se presenta en la siguiente tabla. El volumen endometrial y los índices de vascularización fueron significativamente mayores en el grupo de carcinoma de endometrio.

Tabla 1. Parámetros de vascularización y volumen 3D en hiperplasia y carcinoma endometrial.

Parámetro	Hiperplasia (n=29)	Carcinoma (n= 55)	p
Volumen endometrial	4,09 (5,02)	7,8 (8,0)	0,037
IV (%)	2,75 (6,26)	13,26 (25,13)	<0,001
IF	23,56 (6,84)	29,19 (8,9)	0,006
IVF	0,81 (1,79)	3,59 (7,94)	<0,001

IR	0,57 (0,14)	0,47 (0,16)	0,006
----	-------------	-------------	-------

Extraído de: Mercé LT, Alcázar JL, López C, et al. Clinical usefulness of 3-dimensional sonography and power Doppler angiography for diagnosis of endometrial carcinoma. J Ultrasound Med 2007;26:1279-87¹⁸⁶.

La curva ROC mostró que el volumen endometrial fue mejor predictor de carcinoma de endometrio que el grosor endometrial. Del mismo modo los índices 3D-PD fueron mejores que el IR intratumoral. El IV, IF e IVF tuvieron mejores valores de sensibilidad (entre 76,5% y 84,3%) y especificidad (entre 61,5% y 80,8%) para predecir el cáncer. Estos índices fueron mayores en las neoplasias con mayor invasión miometrial, pero no se relacionaron con otras características tumorales¹⁸⁶.

Alcázar y Galván¹⁸⁷ publicaron un trabajo similar incluyendo a 99 mujeres postmenopáusicas con sangrado y grosor endometrial mayor de 5 mm. Tanto el volumen endometrial como los índices 3D-PD, excepto IF, pudieron discriminar bien entre cáncer de endometrio y patología benigna endometrial. Según las curvas ROC, el mejor parámetro para predecir el cáncer fue el IV con un área bajo la curva de 0,902.

En 2010, Opolskiene y su grupo¹⁸⁸ publicaron un artículo, que incluía a 62 mujeres postmenopáusicas con sangrado y endometrio de al menos 4,5 mm de grosor, 13 de ellas con patología maligna. El grosor endometrial, el volumen endometrial y los índices 3D-PD fueron significativamente mayores en el grupo de patología maligna, aunque con amplia superposición de sus valores. Aplicando análisis de regresión logística multivariante, el mejor modelo fue el que incluía el grosor endometrial y el IV del endometrio con un contorno de 2 mm. El resto de los modelos que incluían el volumen endometrial y los otros índices fueron inferiores al uso exclusivo del grosor endometrial (área bajo la curva 0,79 vs 0,82).

Lieng et al.¹⁸⁹ estudiaron las diferencias en el flujo de pólipos endometriales y cáncer con la ayuda de un contraste intravenoso. Realizaron ecografía y mapa Doppler color para conocer los Índices de Pulsatilidad (IP) y Resistencia (IR) y ecografía tridimensional con los índices 3D-PD, antes y después de inyectar el contraste. El trabajo sólo incluye a 17 mujeres en cada grupo. Tanto IP como IR fueron inferiores en el grupo de cáncer de endometrio tras la inyección de contraste. No hubo diferencias en el resto de las circunstancias.

La reproducibilidad de esta técnica en el estudio de la patología maligna ha sido comprobada en varios trabajos. La reproducibilidad intraobservador para el volumen endometrial fue muy alta (índice de correlación intraclase, ICC $\geq 0,97$). Todos los índices 3D-PD, excepto IF, tuvieron ICC iguales o superiores a 0,90, sin que el plano y los grados de rotación tengan especial influencia¹⁹⁰. Del mismo modo, la reproducibilidad interobservador para el

volumen endometrial en mujeres con cáncer de endometrio es variable. Yaman et al.¹⁵² describieron un ICC de 0,98, mientras para Alcázar et al.¹⁹¹ fue de 0,58. En este mismo estudio, los ICC para los índices 3D-PD fueron altos (ICC 0,94; 0,94; 0,95 para IV, IF e IVF respectivamente).

En 2010, otro trabajo¹⁹² correlacionó la vascularización tumoral mediante power-Doppler tridimensional y ciertas características tumorales, muchas importantes desde el punto de vista pronóstico. El volumen endometrial y los índices de vascularización presentaban diferencias significativas según el grado histológico, la infiltración miometrial, afectación cervical y del espacio linfovascular, metástasis ganglionar o enfermedad mayor de estadio Ib. El volumen endometrial y el IV se asociaron independientemente con la infiltración miometrial y el estadio tumoral. Sólo el IV se vinculó independientemente con el grado tumoral, mientras que el volumen endometrial lo hizo con la afectación ganglionar.

El uso de contraste con suero salino intracavitario se ha utilizado en ecografía tridimensional para estudiar a mujeres con sangrados uterinos anormales. Los resultados se compararon posteriormente con la ecografía bidimensional y la histeroscopia. Los mejores resultados en cuanto a sensibilidad, especificidad y valores predictivos fueron para la histeroscopia, seguido por la ecografía tridimensional con resultados muy similares. Los peores datos se obtuvieron con ecografía 2D¹⁹³. Un trabajo similar publicado por Opolskiene et al.¹⁹⁴ llegan a la conclusión que la histerosonografía tridimensional no parece superior a la bidimensional. El acuerdo entre las dos pruebas y el de ambas con la histeroscopia fueron altos, con buenos resultados en la detección de lesiones focales y lesiones irregulares.

1.6.5. Otros usos de la ecografía tridimensional en ginecología y obstetricia.

La ecografía tridimensional está siendo aplicada en otros campos de la ginecología, como malformaciones uterinas, miomas y planificación de la cirugía, localización de dispositivos intrauterinos, patología anexial, infertilidad o patología cervical¹⁹⁵, aunque el papel de esta técnica resulta incierto en algunos casos y deberá ser determinado en el futuro¹⁹⁶.

La vascularización ovárica se ha investigado con ecografía tridimensional. Así el ovario dominante en cada ciclo tiene un volumen mayor y la vascularización que rodea el folículo dominante es superior a la del resto¹⁹⁷.

Pero sin duda el campo más interesante es el diagnóstico preoperatorio de las masas anexiales. Se basa fundamentalmente en la ecografía transvaginal, muy sensible para detectar patología maligna, pero con muchos falsos positivos¹⁹⁸. Varios trabajos indican que la ecografía tridimensional puede mejorar la capacidad diagnóstica^{199, 200}. Es capaz de detectar

proyecciones papilares intratumorales no detectadas en la ecografía convencional¹⁹⁹. Otros autores no encuentran diferencias entre las dos pruebas para detectar malignidad²⁰¹.

El estudio de la vascularización en las masas anexiales se puede basar en dos enfoques: la valoración del árbol vascular tridimensional o la cuantificación de la vascularización con el programa VOCAL^{®157}. El estudio del árbol vascular se basa en la irregularidad, tortuosidad y anarquía de los vasos tumorales. Puede ayudar a diferenciar entre patología maligna y benigna, pero aporta poco a la imagen ecográfica convencional²⁰². El cáncer de ovario presenta índices 3D-PD superiores a las tumoraciones benignas al analizar con VOCAL[®] las zonas más vascularizadas de la lesión²⁰³. Estos índices de vascularización tridimensionales tienden a ser mayores en los casos de estadios avanzados o metastásicos comparados con estadios iniciales²⁰⁴.

Existen muchos menos estudios que evalúan la ecografía tridimensional en el estudio de la patología maligna del cérvix uterino. Esta técnica permite visualizar la red vascular caótica que forma el cáncer de cérvix, diferente de la estructura vascular regular del cérvix sano o inflamado²⁰⁵. El volumen cervical, que tiene importantes implicaciones terapéuticas, es estimado de manera más ajustada a la realidad con la ecografía tridimensional que con ecografía convencional²⁰⁶. En las mujeres con cáncer de cérvix los índices de vascularización tridimensional están alterados respecto a mujeres sin patología²⁰⁷. Estos índices son significativamente superiores en mujeres con cáncer de cérvix y correlacionan con el volumen tumoral²⁰⁸.

En obstetricia el campo de aplicación de la ecografía tridimensional es muy amplio, aunque está pendiente de establecer si mejora la sensibilidad de la ecografía convencional. Puede ser útil en la valoración del sistema nervioso central fetal (cuerpo calloso, vermis cerebeloso, cuarto ventrículo), de la cara, pulmón y tórax fetales, del sistema cardiovascular e incluso para estimar el peso fetal a partir del volumen renal, del fémur o del abdomen^{195, 209}.

1.7. Evaluación prequirúrgica del cáncer de endometrio.

El cáncer de endometrio es una enfermedad cuyo estadiaje es quirúrgico. Sin embargo, aunque la determinación preoperatoria de la extensión de la enfermedad no sustituye el estadio quirúrgico, sí permite la planificación del mejor tratamiento quirúrgico para cada caso⁵.

En este grupo de pacientes es importante determinar con una buena historia médica las posibles comorbilidades, como obesidad, hipertensión arterial, diabetes, problemas

cardíacos y pulmonares, que pueden condicionar la cirugía en estas mujeres de alto riesgo o incluso aconsejar otras alternativas de tratamiento⁸⁸.

1.7.1. Estudio básico.

Según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) en su informe sobre el manejo del cáncer de endometrio, únicamente el examen físico y la radiografía de tórax son necesarios para el estudio preoperatorio de los tumores de histología favorable y estadio temprano. El resto de las pruebas preoperatorias deben estar encaminadas a optimizar el resultado quirúrgico⁸⁸.

Un examen clínico es esencial ya que aporta información que puede afectar al planteamiento quirúrgico. Se debe realizar un examen pélvico completo y general, con especial atención al tamaño y la movilidad uterinos, la posibilidad de masas extrauterinas y la presencia de ascitis. Un cérvix de morfología alterada debe plantear el diagnóstico diferencial entre una afectación cervical del tumor endometrial o un adenocarcinoma de cérvix. La extensión vaginal, parametrial o anexial del tumor puede complicar también el tratamiento y requerir habilidades quirúrgicas específicas. No se debe olvidar tampoco el estudio de localizaciones de afectación metastásica más alejadas como los ganglios linfáticos supraclaviculares⁸⁸.

Sin embargo, el estadiaje clínico no es eficaz ni suficiente, puesto que no permite conocer la extensión real de la enfermedad en un 15-20% de las pacientes. Por ello la FIGO modificó el sistema de estadiaje en 1988, dando más importancia a la información obtenida mediante la cirugía²¹⁰.

1.7.2. Marcadores tumorales. Ca-125.

El valor preoperatorio del marcador ca-125 está elevado frecuentemente en las mujeres con enfermedad avanzada o en cáncer de endometrio tipo II y suele ser superior al de las mujeres con estadios tempranos. Sin embargo un valor normal no excluye un tumor en estadio avanzado^{5, 88, 211}. Condiciones fisiológicas o patológicas relacionadas con la proliferación endometrial como el ciclo menstrual, el embarazo o la endometriosis aumentan los valores de ca-125²¹².

El marcador tumoral ca-125 se introdujo, a partir de 1981, como herramienta de seguimiento en las pacientes con cáncer de ovario. Posteriormente, en 1984, se observó cómo este marcador también se elevaba en tumores recurrentes y avanzados de endometrio. Desde

entonces, ha persistido cierta controversia sobre la utilidad o no del ca-125 y el punto de corte idóneo en el cáncer de endometrio²¹³. La inconsistencia entre los niveles de ca-125 y la extensión de la enfermedad o el pronóstico persisten puesto que los trabajos realizados tienen un número limitado de pacientes y se refieren a tipos histológicos diversos. Al contrario, los estudios en el cáncer de ovario no exigen, por su mal pronóstico y diagnóstico en estadios avanzados, una muestra y un seguimiento tan amplios como el cáncer de endometrio²¹⁴.

Se han descrito valores elevados de ca-125 (>35 U/ml) en un 11-33,9% de las mujeres con cáncer de endometrio y en un 21,4% de las pacientes con cáncer de endometrio de tipo endometriode²¹².

En la clínica, es muy útil identificar a las mujeres que van a necesitar una cirugía más amplia. Muchos trabajos han estudiado el uso del ca-125 en este papel²¹³. El nivel elevado de ca-125 se correlaciona con enfermedad avanzada, afectación ganglionar, mayor infiltración miometrial y citología peritoneal positiva. Incluso algún autor sugiere que el valor de ca-125 elevado podría ser más útil para la predicción de metástasis ganglionar que la invasión miometrial o el grado histológico^{215, 216}. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es mejor en pacientes con niveles menores de ca-125²¹⁵. Aplicado al estadiaje quirúrgico Hsieh et al.²¹⁷ proponen que un punto de corte de 40 U/ml es un marcador preoperatorio de afectación ganglionar y por tanto criterio de linfadenectomía en la estadificación quirúrgica. Dotters²¹³ propone un valor >35 U/ml como indicación de estudio ganglionar, aunque también reconoce la falta de sensibilidad de esta prueba para detectar a todas las pacientes afectas.

El grupo de Han²¹⁸ ha publicado en 2010 un trabajo que incluye 300 mujeres con cualquier tipo de cáncer de endometrio, en el que se estudia la capacidad de predicción de la afectación ganglionar con 6 características preoperatorias, entre ellas el valor de ca-125. La combinación de ca-125 y Resonancia Magnética (RM) o Tomografía Computerizada (TC) posee una sensibilidad, especificidad, tasas de falso positivo y negativo de 86,7%, 71,4%, 68,7% y 2,7% respectivamente. Incluyendo las seis características estos valores son de 100%, 28,9%, 84,6% y 0%. Concluyen que de esta manera se pueden seleccionar las pacientes sin afectación ganglionar y evitar la linfadenectomía.

En otro reciente trabajo multicéntrico surcoreano publicado en 2010 por Kim et al.²¹⁴, se evalúa el papel del ca-125 preoperatorio en el cáncer de endometrio de tipo endometriode. De las 413 pacientes incluidas, un 23,9% de las mujeres presentan niveles séricos de ca-125 superiores a 35 U/ml. El ca-125 se asocia con factores de mal pronóstico como invasión miometrial profunda, afectación cervical, metástasis linfática, invasión linfovascular y citología peritoneal positiva (puntos de corte entre 16,2 y 27,3 U/ml). La afectación anexial es el factor

pronóstico con la mayor capacidad diagnóstica (83%) en el punto de corte de ca-125 $\geq 40,8$ U/ml. Sin embargo la especificidad y el valor predictivo negativo de ca-125 son relativamente bajos, por lo que el ca-125 por sí mismo no es útil y son necesarias técnicas de imagen preoperatorias adicionales para predecir los factores pronósticos previos. Un valor >70 U/ml preoperatorio es un factor de mal pronóstico y de pobre supervivencia global²¹⁴.

Se han estudiado otros marcadores para el cáncer de endometrio. El marcador ca-15.3 se encuentra elevado en un 24-32,1% de las pacientes. Se ha correlacionado con el comportamiento clínico de la enfermedad y con menor supervivencia. El marcador ca-19.9 también puede estar elevado y se ha descrito su utilidad para el seguimiento post-tratamiento combinado con ca-125. CEA y ca-72.4 también pueden elevarse en mujeres con patología maligna endometrial²¹².

1.7.3. Diagnóstico de la infiltración miometrial.

Uno de los más importantes factores pronósticos en el cáncer de endometrio es la presencia de enfermedad extrauterina, especialmente la metástasis ganglionar pélvica y paraórtica. La infiltración miometrial junto con el grado histológico son los factores de riesgo mejor establecidos para la metástasis ganglionar²¹⁸.

La posibilidad de afectación ganglionar varía según el estadio y el grado tumorales. Un trabajo clásico publicado en el año 1987²¹⁹, que incluía a más de 600 mujeres, estudió las características tumorales y su relación con la enfermedad extrauterina. En general, la profundidad de invasión aumentaba cuanto mayor fuera el grado de indiferenciación tumoral. Solamente un 1% de las pacientes sin afectación miometrial presentaban metástasis ganglionar, tanto pélvica como paraórtica. En cambio, la invasión de los ganglios pélvicos y paraórticos se producía en un 25 y 17% respectivamente si existía invasión miometrial profunda. En tumores bien diferenciados y con invasión superficial existía un 3-5% de enfermedad ganglionar. La invasión miometrial era más importante que el grado en cuanto a la predicción de metástasis ganglionar, aunque a mayor profundidad de infiltración mayor influencia tenía el grado histológico. Por ello cuando sólo estaba afectada la cavidad endometrial el riesgo de enfermedad ganglionar era muy bajo, con cualquier grado histológico. En el otro extremo, la infiltración profunda del miometrio y un grado 3 tenía el mayor porcentaje de metástasis pélvica (34%) y paraórtica (23%).

Otras series posteriores han obtenido resultados similares²²⁰. En una serie de 834 pacientes coreanas, los casos sin invasión miometrial y grado tumoral 1 y 2 tenían un riesgo

mínimo de metástasis ganglionar (0,47%). El riesgo en el resto de las pacientes era significativo y mayor del 3,5%²²¹.

Se ha propuesto también utilizar la distancia libre de enfermedad hasta la serosa uterina, como mejor factor pronóstico, en lugar de la infiltración miometrial. Sin embargo esta posibilidad no se incluye en los estadios de la FIGO²²².

Todo et al.²²³ usaron un test preoperatorio combinado (tipo y grado histológicos, profundidad de invasión miometrial por resonancia magnética y nivel de ca-125) para predecir la metástasis ganglionar. Sólo describieron un 3,6% de falsos negativos para el diagnóstico de metástasis ganglionar pélvica con este test combinado.

A pesar de todos los avances técnicos de las técnicas de imagen en los últimos años, el mejor método para la predicción no invasiva de la afectación ganglionar sigue siendo un tema de debate²²⁴.

1.7.3.1. Estudio intraoperatorio de la invasión miometrial.

En la literatura son frecuentes los trabajos que estudian la capacidad diagnóstica del examen macroscópico intraoperatorio de la infiltración miometrial y el estudio histológico de la sección congelada.

En uno de los primeros trabajos, Doering et al.²²⁵ describieron una correlación significativa entre la estimación macroscópica de la infiltración y la invasión microscópica del miometrio.

En el año 2000, Franchi et al.²²⁶ publicaron los resultados de un estudio multicéntrico que reunía los datos de 403 casos de cáncer de endometrio. El examen macroscópico del útero tras la histerectomía identificaba correctamente la infiltración miometrial en un 85,3% de los casos. La sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo para detectar una invasión microscópica mayor del 50% del espesor endometrial era de 73%, 92,5%, 85% y 85,5% respectivamente. El estudio de la pieza se realizó rápidamente (entre 3 y 5 minutos).

En otros trabajos posteriores la capacidad diagnóstica global se sitúa entre el 81 y el 89%²²⁷⁻²³⁰. Los resultados parecen ser mejores en aquellos tumores pequeños (≤ 2 cm) y de grado 1. En cambio la predicción es pobre en tumores de grado 3, siendo la capacidad de la prueba de sólo 58,6%²²⁸. Por tanto se toman decisiones erróneas, tanto por infraestimación como sobrestimación en un 11-19% de los casos²²⁹.

El estudio macroscópico de la invasión cervical en dos trabajos presenta buenos resultados. La capacidad global de la prueba es alta, alrededor del 98%^{228, 230}.

Muchos estudios han encontrado una buena correlación entre el estudio intraoperatorio de la sección congelada y el diagnóstico patológico final. Los dos parámetros considerados generalmente son la infiltración miometrial y el grado tumoral²³¹.

Quinlivan et al.²³² publicaron en 2001 uno de los trabajos más amplios comparando el estudio de la sección congelada y la histología final. Recogieron los datos de 209 mujeres con cáncer de endometrio y estudio intraoperatorio de la sección congelada para identificar los casos de alto riesgo. La infiltración miometrial fue correctamente diagnosticada en el 94,7%, el grado histológico en un 88,6% y la infiltración cervical en un 100% de los casos. Sólo un 5,3% de las pacientes no recibieron el tratamiento quirúrgico adecuado (tanto infratratadas como sobretratadas) con el análisis de la sección congelada.

Muchos otros trabajos obtienen buenos resultados sobre la utilidad del estudio intraoperatorio de la sección congelada. Kucera et al.²³³ sobre 70 casos obtienen una capacidad diagnóstica global de 80 y 84% para la invasión miometrial y el grado tumoral respectivamente. Otros trabajos también describen resultados positivos^{227, 231}.

Sin embargo, para Case et al.²³⁴ el estudio de la sección congelada correlaciona de manera pobre con el grado histológico y la infiltración miometrial reales, 58% y 67% respectivamente. Si la decisión de realizar linfadenectomía se hubiera basado exclusivamente en este estudio de la sección congelada, un 18% de las pacientes no habrían recibido tratamiento adyuvante. Existe por ello un riesgo elevado de infratratarse a las pacientes.

El grupo de Sanjuán²³⁵ combinó el estudio intraoperatorio de la sección congelada, con el preoperatorio de la resonancia magnética y la biopsia endometrial. Con la combinación de estos parámetros se obtuvo una sensibilidad y especificidad de 80 y 82% respectivamente. Consideraron que la combinación de la biopsia preoperatoria (estudio del tipo y grado histológicos) y el estudio intraoperatorio con sección congelada (tipo y grado histológicos e invasión miometrial) era el mejor método para decidir la realización de la linfadenectomía.

Las causas más comunes de error en el estudio de la sección congelada son la dificultad de interpretación por artefactos propios de la técnica o la preparación de la muestra, limitada por el tiempo disponible y la necesidad de disponer posteriormente de material suficiente para el estudio en parafina²³².

1.7.3.2. Estudio ecográfico de la invasión miometrial.

La ecografía transvaginal es un método simple y no invasivo, ampliamente disponible, pero dependiente del ecografista. Su uso no sólo se limita solamente al manejo del sangrado

postmenopáusico, sino que también puede ser útil para determinar la extensión miometrial y cervical²²⁴.

Alcázar et al.²³⁶ estudiaron la infiltración miometrial en 50 pacientes consecutivas con cáncer de endometrio. Obtuvieron una sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo y negativo de 86,7%, 94,3%, 86,7% y 94,3%, respectivamente, para el diagnóstico de la infiltración del espesor miometrial mayor del 50%. La ecografía tuvo además mejor sensibilidad para detectar la infiltración mayor del 50% que el valor de ca-125 ≥ 35 U/ml.

Muchos grupos han estudiado la utilidad de esta prueba de imagen para el diagnóstico de la infiltración miometrial. Los resultados son dispares, con valores para la sensibilidad entre 80 y 95%, aunque para algún autor es inferior al 60%. El valor diagnóstico global de la prueba se sitúa entre el 70-85%^{224, 237, 238}.

Berretta et al.²³⁹ valoraron tanto la ecografía y el examen macroscópico intraoperatorio de la pieza quirúrgica. Concluyeron que ambas pruebas permiten evitar linfadenectomías en pacientes de bajo riesgo de metástasis, de manera sencilla, rápida y fiable.

En un intento de mejorar la rentabilidad de la ecografía se ha propuesto la utilización de la histerosonografía, como en otras patologías que afectan el endometrio. Takaç²⁴⁰ publicó en 2007 un trabajo en el que la sensibilidad mejoró instilando suero salino intracavitario previo a la ecografía transvaginal. La sensibilidad para detectar infiltración miometrial profunda aumentó de 85,7% a 96,4% con la histerosonografía, aunque no afectó al diagnóstico en casos de invasión superficial. Globalmente las diferencias no fueron significativas, por lo que este autor no recomienda sustituir la ecografía transvaginal por la histerosonografía.

Recientemente, sin embargo, Chang et al.²⁴¹ han comparado la histerosonografía con la resonancia magnética en 74 pacientes con cáncer de endometrio. Su utilidad parece comparable a la de la resonancia magnética para detectar infiltración miometrial profunda. La sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo y negativo fueron 64,7%, 87,7%, 61,1% y 83,9% para la histerosonografía y 70,6%, 84,2%, 57,1% y 90,6% para la resonancia magnética.

Solamente se ha publicado, hasta el momento, un trabajo que estudie el valor de la ecografía tridimensional. Alcázar et al.²⁴² realizaron capturas de volúmenes en 96 mujeres con cáncer de endometrio. Posteriormente estudiaron las imágenes en los tres planos ortogonales del espacio, con la navegación virtual tridimensional, para identificar la menor distancia de miometrio sano entre el tumor y la serosa, en las caras laterales, anterior, posterior y fondo. De este modo se consiguieron imágenes en planos similares a los que se obtienen con la resonancia magnética. La medición de la distancia entre tumor y serosa puede ser un predictor

de infiltración profunda, con un punto de corte óptimo de 9 mm, que identificó todos los casos de invasión miometrial profunda, sin falsos negativos, pero con un 39% de falsos positivos. Mediante la impresión subjetiva del ecografista para el diagnóstico de la infiltración se obtuvieron una sensibilidad de 92,6%, especificidad de 82,6%, valor predictivo positivo 67,6% y valor predictivo negativo de 96,6%. La sensibilidad fue algo menor que con la medición de la distancia entre tumor y serosa, pero se redujeron los falsos positivos (17,4%) de manera significativa.

La ecografía transvaginal parece sobreestimar la infiltración miometrial en pacientes con tumores intracavitarios voluminosos, presencia de adenomiosis o invasión del espacio linfvascular. Al contrario, es frecuente la infraestimación en tumores con infiltración microscópica o mínima en el miometrio. La ecografía se encuentra limitada en aquellas imágenes con pobre contraste entre el tumor y el miometrio circundante, en pacientes obesas y con orientación del cérvix en un eje vertical²⁴³.

1.7.3.3. Estudio con resonancia magnética de la invasión miometrial.

La resonancia magnética (RM) se ha convertido en una importante herramienta de diagnóstico prequirúrgico para el estadiaje y planificación del tratamiento del cáncer de endometrio²⁴⁴. No es útil en cambio para el diagnóstico inicial del cáncer de endometrio, para lo cual están indicadas la ecografía transvaginal y la biopsia de endometrio^{244, 245}.

La RM ofrece diversos tipos de imágenes, cada una de ellas con unas características y utilidades propias. Las imágenes potenciadas en T1 ofrecen un pobre contraste de los tejidos uterinos, pero permite estudiar el contorno uterino, la relación con la grasa circundante e identificar ganglios linfáticos aumentados de tamaño. Las imágenes potenciadas en T2 son las más determinantes para examinar el útero, cérvix y vagina normales y delimitar el tumor primario. Esto se debe a la gran capacidad de contraste tisular entre el endometrio, el miometrio y el estroma cervical. Además la vejiga y el recto quedan claramente delimitados. La utilización de contrastes (gadolinio) permite estudios dinámicos. Facilita la diferenciación del tumor de detritus intracavitarios y mejora la sensibilidad y el valor predictivo negativo para la infiltración miometrial. El contraste se administra por vía intravenosa y a los 50-120 segundos se obtiene el mayor contraste entre el tumor y el miometrio²⁴⁵.

Típicamente, en las imágenes en T1 el tumor endometrial es isointenso respecto al endometrio, y éste es indistinguible del miometrio. Sin embargo en T2, el endometrio tiene una apariencia variable, hiperintensa en la mayoría de los casos pero también isointensa o hipointensa comparado con el miometrio circundante. Alrededor del endometrio la capa

miometrial interna es hipointensa, mientras que la capa miometrial externa presenta una señal intermedia. La capa de miometrio interna más superficial es conocida como zona de unión. Su interrupción es indicativa de infiltración miometrial. En T1 el uso de contraste permite distinguir entre endometrio y miometrio, durante el estudio dinámico, puesto que la captación de contraste es asincrónica. Normalmente tras la inyección de gadolinio, el cáncer de endometrio se potencia menos que el tejido circundante²⁴⁵. La zona de unión puede ser difícil de demostrar precisamente en mujeres postmenopáusicas por el adelgazamiento fisiológico del endometrio y el miometrio. En estos casos la RM dinámica con contraste con gadolinio muestra una línea subendometrial, cuya irregularidad o disrupción define la invasión miometrial²⁴⁴.

La determinación de la infiltración miometrial es especialmente importante en mujeres jóvenes en edad reproductiva que desean preservar la fertilidad. En estas mujeres si se determina que existe enfermedad localizada, algunos autores proponen terapias conservadoras de la fertilidad²⁴⁵.

La utilidad de la prueba puede estar disminuida en pacientes postmenopáusicas, como se ha comentado previamente, en grandes masas endometriales o piones que distienden la cavidad y adelgazan el miometrio, en presencia de miomas uterinos o adenomiosis que distorsionan la morfología uterina, en tumores de la localización cornual donde el miometrio es muy delgado o en úteros pequeños o con anomalías congénitas^{243, 245, 246}.

La capacidad diagnóstica de la resonancia magnética para la estadificación del cáncer de endometrio se sitúa entre el 83 y 92%^{243, 245, 246}.

Existen múltiples trabajos que estudian la utilidad de la RM en el diagnóstico de la infiltración miometrial profunda. La capacidad diagnóstica de la RM con imágenes potenciadas en T2 es de 68-80%, mientras que la inyección de gadolinio la mejora hasta 83-91%²⁴⁵. Los datos varían mucho según los autores y mientras algunos obtienen diferencias significativas entre la RM sin y con contraste otros no encuentran estas diferencias. La sensibilidad puede variar entre el 40-100% y la especificidad entre 57-100%²⁴⁶. En 1991 Lien et al.²⁴⁷ informaron de una capacidad global de 82%, con una sensibilidad de 91% y una especificidad de 64%, baja debido a la sobrestimación en los tumores voluminosos. El grupo de Nakao²⁴⁸ concluyó que la RM era especialmente útil para el diagnóstico de la invasión miometrial profunda (capacidad diagnóstica de 85% y 89,3% para RM potenciada en T2 y RM con contraste respectivamente), pero no de la ausencia de invasión (valor predictivo negativo de 42,2%), por lo que recomendaban precaución en la selección de candidatas para la preservación de su fertilidad. Ortashi et al.²⁴⁹ incluyeron a 100 pacientes y obtuvieron una capacidad global para el

diagnóstico de infiltración profunda de 81%, con sensibilidad de 56% y especificidad de 86%. Los resultados de Hwang et al.²⁵⁰ fueron similares (capacidad global 79,2%, sensibilidad 50%, especificidad 89,7%). Recientemente Emlik et al.²⁵¹ refirieron mejores resultados de la RM con contraste frente a la RM potenciada en T2 (capacidad diagnóstica de 88,7% frente a 75,5%).

Frei y Kinkel²⁵² estudiaron mediante análisis bayesiano la utilidad de la RM con contraste dinámico para la infiltración miometrial según el grado histológico. La probabilidad pretest de infiltración miometrial profunda en un tumor de grado histológico 1 fue de 13%, 35% para un grado 2 y 54% en un tumor grado 3. La probabilidad post-test tras una RM con contraste que informa de la existencia de infiltración miometrial profunda aumentó a 60%, 84% y 92% en tumores de grado 1, 2 y 3 respectivamente. Si la prueba excluía la invasión miometrial profunda la probabilidad post-test era de 1%, 5% y 10% para cada grado histológico. De esta manera, la RM con contraste afectaba de manera significativa a la probabilidad post-test de invasión miometrial profunda en todos los grados histológicos.

El estudio de la invasión cervical también ofrece resultados variables. El estroma cervical es hipointenso y el carcinoma de endometrio es hiperintenso. Si no existe invasión del estroma cervical, la lesión se puede observar como un ensanchamiento del canal endocervical y el orificio cervical interno. La capacidad diagnóstica es del 90-92% (sensibilidad 67-100% y especificidad 92-100%)^{245, 246}. El diagnóstico de la afectación cervical puede mejorar con estudios dinámicos con contraste, pero la dificultad consiste en identificar la invasión superficial de la mucosa, para lo que es muy útil la histeroscopia^{244, 246}.

Según Hardesty et al.²⁵³ el estadiaje mediante RM tiene costes y eficacia similares al estudio macroscópico intraoperatorio de la pieza quirúrgica. La realización de la linfadenectomía se basó en los hallazgos de la resonancia magnética y los del examen macroscópico intraoperatorio. En el supuesto de la RM, a todas las pacientes que cumplían criterios para linfadenectomía se les realizó y el 86% de las linfadenectomías fueron necesarias. En el caso del examen macroscópico, sólo el 31% de las linfadenectomías realizadas fueron necesarias y en un caso no se realizó siendo ésta necesaria. De este modo el coste del supuesto de la RM fue un 1% menor que el supuesto del estudio macroscópico de la pieza.

Spencer et al.²⁵⁴ proponen la utilización de la resonancia magnética de manera selectiva. Para estos autores, en las mujeres con tumores bien o moderadamente diferenciados de pequeño tamaño o cánceres de grado histológico elevado en los que la linfadenectomía es inevitable, la resonancia aporta poco al tratamiento futuro. Sin embargo sí estaría indicada en los casos de tumores grandes con bajo grado histológico, con alta

probabilidad de afectación miometrial profunda, cervical o extrauterina. El papel de la ecografía transvaginal y la histeroscopia sería determinante para determinar qué pacientes son candidatas para la realización de resonancia magnética.

La resonancia magnética sin embargo presenta ciertos inconvenientes. Por un lado, el coste y la falta de disponibilidad de manera generalizada. Por otro, la posibilidad de alergias en el uso de contrastes, la mala tolerancia de algunas pacientes por claustrofobia o la imposibilidad de la técnica en pacientes extremadamente obesas⁵.

1.7.3.4. Estudio con tomografía computerizada y PET-TC de la invasión miometrial.

La tomografía computerizada (TC) fue durante un tiempo una herramienta ampliamente utilizada en el estudio preoperatorio del cáncer de endometrio para la estadificación, incluyendo la determinación de la afectación ganglionar y la infiltración miometrial²⁴³. Algunos autores consideran que es la opción en ciertos tipos de tumores como el cáncer de endometrio seroso-papilar, por su comportamiento similar al cáncer de ovario y su posible multifocalidad y para el estadiaje de pulmón e hígado en pacientes con sarcomas endometriales y tumores mullerianos mixtos²⁵⁴.

La capacidad global diagnóstica de la prueba se ha estimado entre 61-76%²⁴⁶. Zerbe et al.²⁵⁵ describen una sensibilidad en el diagnóstico de la infiltración miometrial de 61%. Hardesty et al.²⁵⁶ estudian la utilidad del TC helicoidal e informan de una sensibilidad de 83% y 25% y especificidad de 42% y 70% para el diagnóstico de infiltración miometrial profunda e invasión cervical, respectivamente. Estos resultados son bastante pobres comparados con la RM, la prueba de elección.

Según un amplio trabajo retrospectivo de Connor et al.²⁵⁷ que incluyó a 178 mujeres con cáncer de endometrio, los hallazgos de la TC sólo modificaron el tratamiento en un 8% de las mujeres. Fue además un mal predictor de la patología ganglionar, con una sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de 57%, 92%, 50% y 94% respectivamente. En el seguimiento postoperatorio las imágenes fueron difíciles de interpretar por la fibrosis postquirúrgica y postradioterapia. No se mostró como una prueba de rutina útil en las pacientes asintomáticas. El TC podría ser una prueba útil en el diagnóstico y seguimiento de la recidiva tumoral, aunque no hubo diferencias en la supervivencia de las pacientes sintomáticas respecto a las pacientes con recidiva subclínica diagnosticada con TC.

Existen pocos datos en la literatura sobre el papel de la tomografía de emisión de positrones (PET) en el cáncer de endometrio²⁵⁸. En un trabajo publicado en 2004²⁵⁹, la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico preoperatorio de la metástasis ganglionar

mediante PET fue de 67% y 94% respectivamente. Para Chao et al.²⁶⁰ el impacto clínico del PET fue positivo (mejoró el tratamiento posterior) sólo en un 22,2% de los casos de estadiaje prequirúrgico. Sin embargo el impacto fue positivo (confirmación de metástasis o detección precoz de las recurrencias) en el 73,1% en el seguimiento tras el tratamiento. Por su coste y la moderada sensibilidad no parece una prueba idónea para el estadiaje⁵.

1.7.3.5. Estudios comparativos de la invasión miometrial.

La prueba de elección (RM) ha sido comparada con otras técnicas en múltiples estudios.

En un trabajo prospectivo que incluía a 74 mujeres, Salvelli et al.²⁶¹ compararon los resultados de la ecografía transvaginal y de la resonancia magnética para el diagnóstico de la infiltración miometrial profunda. Los resultados de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y capacidad global diagnóstica para la ecografía fueron 84, 83, 79, 88 y 84%, respectivamente. No hubo diferencias significativas con los resultados para la resonancia magnética (84, 81, 77, 87 y 82%). Según este trabajo, la ecografía transvaginal puede ser considerada como una técnica de primera elección, relegando a la resonancia magnética a aquellos casos en los que la imagen ecográfica sea de mala calidad.

Como se ha comentado previamente la capacidad diagnóstica para detectar infiltración miometrial profunda de la TC es claramente inferior a la de la RM. Estos resultados se deben a la escasa capacidad de contraste en los tejidos blandos de la TC, comparada con la RM, que dificulta la diferenciación entre tejido tumoral y sano dentro del útero²²⁴.

Park et al.²⁶² compararon en un trabajo de 2008 la RM con el PET-TC en el cáncer de endometrio. No encontraron diferencias significativas en la capacidad de ambas pruebas para detectar enfermedad primaria, ni metástasis ganglionar o a distancia. Sin embargo la sensibilidad de la RM junto con el PET mejoraba a la RM sola en cuanto a detección global de lesiones y de metástasis ganglionar o extrapélvica²⁶⁰.

En el año 1999, Kinkel et al.²⁶³ publicaron un metaanálisis que comparaba la utilidad de la tomografía computerizada, la ecografía y la resonancia magnética para el estadiaje del cáncer de endometrio. En este metaanálisis se incluyeron un total de 47 estudios. Se encontraron diferencias significativas entre la RM sin y con contraste, a favor de esta última ($p<0,001$). La RM con contraste también fue superior a la ecografía transvaginal ($p=0,002$) y, aunque no de modo significativo, existió una tendencia a ser mejor que la TC.

Previamente sólo se había publicado un trabajo en el que se comparaban estas tres técnicas para el diagnóstico de la infiltración miometrial profunda, concluyendo que la mejor prueba era la resonancia magnética²⁶⁴.

1.8. Factores pronósticos del cáncer de endometrio.

Los factores pronósticos más importantes del cáncer de endometrio son el estadio quirúrgico (establecido por la clasificación de la FIGO), la profundidad de la invasión miometrial, el tipo histológico y el grado histológico. También son factores pronósticos la invasión del espacio linfovascular, la ploidía, el estatus de los receptores hormonales, la afectación del segmento uterino inferior, la citología peritoneal positiva (controvertido), el tamaño tumoral (controvertido), la edad, la paridad, la raza o la presencia de diabetes⁵.

1.8.1. Tipo histológico.

El tipo celular tumoral es un importante indicador del comportamiento de la neoplasia. Los tumores endometrioides (o tipo I) están típicamente confinados al útero y tienen un curso favorable. El tipo II o no endometriode no se asocia a la estimulación estrogénica o a hiperplasia, frecuentemente invade el miometrio y el espacio vascular y presenta una mayor mortalidad. Estas diferencias también afectan a las alteraciones moleculares que se producen en el tumor, como se ha comentado previamente²⁶⁵.

Los adenocarcinomas endometrioides, que representan el 85-90% de todos los tumores, tienen una supervivencia a los 5 años de 75-80%. En cambio los tumores no endometrioides, 10-15% de todos los cánceres de endometrio, tienen una supervivencia global a los 5 años de 35-45%⁵⁸.

1.8.2. Grado histológico.

El grado histológico es esencial en los tumores endometrioides, por su importancia pronóstica. En los carcinomas no endometrioides carece de importancia puesto que son siempre considerados de alto grado. Este sistema de gradación se basa en las características arquitecturales²⁶⁵.

La supervivencia a los 5 años, según Zaino et al,²⁶⁶ en tumores de estadio I ó II, es de 94% si el grado histológico es 1, 84% si es grado 2 y 72% para el grado 3. Abeler et al.²⁶⁷ en un

amplio estudio poblacional en Noruega refiere una supervivencia a los 5 años de 86,8%, 75% y 58,3%, en los grados 1,2 y 3 respectivamente.

El grado histológico también se correlaciona con la probabilidad de metástasis ganglionar, ya que en el grado 1 la frecuencia de metástasis ganglionar pélvica es del 3% mientras que asciende hasta el 18% en el grado 3. También existe una asociación entre el grado histológico y la profundidad de la invasión tumoral, a menor diferenciación celular mayor posibilidad de infiltración profunda del miometrio²¹⁹.

A pesar de que el grado histológico se correlaciona con otros factores pronósticos, tiene valor pronóstico por sí mismo²⁶⁵. En pacientes sin factores de riesgo para tipo histológico e infiltración miometrial, el grado histológico influye también en la posibilidad de recurrencia (4,4% en grado 1 y 16,1% en grado 3)²²⁰.

1.8.3. Estadificación de la FIGO.

Hasta 1988 el estadiaje del cáncer de endometrio era clínico, pero esas estimaciones clínicas resultaban incorrectas entre el 15-20% de los casos^{58, 210}. La evaluación clínica presentaba menor utilidad que el estudio histológico de la pieza de histerectomía.

A partir de ese año, se adoptó un nuevo sistema que cambiaba la filosofía previa. La FIGO promovió una clasificación basada en el estadiaje quirúrgico²⁶⁸. Este método de estadiaje es el parámetro pronóstico aislado más potente en las mujeres con cáncer de endometrio²⁶⁵. Además permite la comparación entre pacientes de distintos centros²⁶⁹.

La clasificación divide la enfermedad en cuatro estadios: enfermedad confinada al útero, extensión al cérvix uterino, afectación de órganos pélvicos y diseminación más allá de la pelvis²⁶⁵.

Tabla 2. Estadiaje del adenocarcinoma de endometrio. FIGO 1988²⁶⁸.

Estadio	Definición
IA	Tumor limitado al endometrio.
IB	Invasión <50% del miometrio.
IC	Invasión >50% del miometrio.
IIA	Afectación de glándulas endocervicales.
IIB	Invasión del estroma cervical.
IIIA	Invasión de serosa y/o anejos y/o citología peritoneal positiva.
IIIB	Afectación vaginal o metástasis.
IIIC	Metástasis en ganglios linfáticos pélvicos y/o paraórticos.
IVA	Invasión de vejiga y/o mucosa rectal.
IVB	Metástasis a distancia (intraabdominal y/o ganglios inguinales).

La supervivencia de la paciente está claramente relacionada con el sistema FIGO de estadiaje quirúrgico. La supervivencia es mejor en los estadios más precoces²⁷⁰. A los 5 años es del 85% en el estadio I, 75% en el estadio II y 45% en el estadio III y 25% en el estadio IV. Estos valores varían según las series⁵.

De nuevo, la FIGO ha cambiado el sistema de estadiaje del cáncer de endometrio en 2009, introduciendo algunos cambios en la clasificación previa²⁶⁹. Se combinan el antiguo estadio IA y IB en uno único, puesto que las diferencias en la supervivencia son mínimas. La afectación glandular endocervical se debe considerar como estadio I, y no como estadio II. Se introduce también el concepto de la afectación parametrial. El resultado de la citología peritoneal no cambia el estadio puesto que los resultados son muy variables en los lavados peritoneales y los datos de supervivencia dispares, aunque debe ser siempre informado. Se separan en dos grupos la afectación linfática pélvica y paraórtica en base a las diferencias de supervivencia entre las pacientes incluidas en ellos. La afectación ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de endometrio.

Tabla 3. Estadiaje del adenocarcinoma de endometrio. FIGO 2009²⁶⁹.

Estadio	Definición
IA	Ausencia de invasión o <50% del miometrio.
IB	Invasión >50% del miometrio.
II	Invasión del estroma cervical.
IIIA	Invasión de serosa y/o anejos.
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial.
IIIC	Metástasis en ganglios linfáticos pélvicos y/o paraórticos.
IIIC1	Metástasis en ganglios linfáticos pélvicos.
IIIC2	Metástasis en ganglios linfáticos paraórticos.
IVA	Invasión de vejiga y/o mucosa rectal.
IVB	Metástasis a distancia (intraabdominal y/o ganglios inguinales).

1.8.4. Invasión miometrial.

En los carcinomas de endometrio de bajo grado, la infiltración miometrial es un factor pronóstico independiente. Como se ha descrito previamente, el riesgo de extensión extrauterina es mayor en aquellos tumores con infiltración profunda del miometrio. Del mismo modo la recurrencia es mayor y la supervivencia disminuye si el tumor afecta a más grosor miometrial²⁶⁵. La supervivencia a los 5 años en los tumores limitados al endometrio es del 94%, en aquéllos que afectan al tercio interno del miometrio 91%, si llega al tercio medio 84% y si se extiende al tercio externo 59%²⁷¹.

1.8.5. Invasión del espacio vascular.

La presencia de células tumorales dentro de los espacios limitados por el endotelio es un fuerte factor predictor de recurrencia y peor supervivencia, independiente del grado histológico y la infiltración miometrial. La invasión vascular es más rara en tumores endometrioides y aumenta en los tipos histológicos desfavorables, grados tumorales elevados y si existe invasión miometrial profunda. Aún así es un factor pronóstico independiente²⁶⁵.

Según Abeler et al.²⁶⁷ la invasión vascular aumenta a medida que progresa el grado histológico. Se observa en el 5,7% de los grados 1 y hasta en el 43,5% de los tumores grado 3. Del mismo modo a mayor infiltración miometrial, aumenta el riesgo de invasión vascular (1,9% en tumores limitados a la mucosa, 14,5% en tumores que invadían menos del 50% del miometrio y hasta el 50% en tumores que infiltraban más de la mitad del músculo uterino). La supervivencia a los 5 años en ausencia de invasión vascular es del 83,6%, disminuyendo al 66,3% si está presente, siendo esta diferencia significativa.

La invasión vascular se produce en el 35-95% de los carcinomas serosos²⁶⁵.

1.8.6. Ploidía.

La gran parte de los tumores endometrioides son diploides (67%), mientras que el 55% de los carcinomas no endometrioides son aneuploides, considerados de alto riesgo. Estos tumores presentan menor supervivencia. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en tumores en estadio I fue del 94% en los cánceres diploides y del 64% en los aneuploides²⁶⁵.

1.8.7. Edad.

Según Abeler et al.²⁶⁷ las mujeres con tumores grado 3, invasión miometrial profunda o estadios más avanzados son significativamente mayores. El análisis multivariante de este estudio poblacional noruego demostró que la edad de la paciente en el momento del diagnóstico era el factor pronóstico aislado más importante. Las mujeres más mayores fueron operadas menos que las jóvenes. Aún así, en el grupo de mujeres mayores de 70 años, incluso en las pacientes operadas, la edad influyó de manera negativa en el pronóstico.

En otro amplio trabajo, de 3867 pacientes con tumores grado 1, la edad también influyó en el pronóstico. La edad más joven y los estadios precoces fueron factores pronósticos para mejor supervivencia en los tumores grado 1²⁷².

1.8.8. Receptores hormonales.

La mayoría de los tumores endometrioides poseen receptores de estrógenos y progesterona, como un signo de diferenciación. La presencia de estos receptores se correlaciona con el estadio FIGO, el grado histológico y la supervivencia²⁶⁵.

1.8.9. Marcadores moleculares.

Existen multitud de marcadores, descritos previamente, cuya presencia o ausencia empeoran o mejoran el pronóstico. De este modo, la ausencia del protooncogén bcl-2 o la sobreexpresión de p53 se asocian con peor pronóstico²⁶⁵.

1.9. Estadiaje quirúrgico del cáncer de endometrio.

El pilar básico del tratamiento del cáncer de endometrio es la cirugía, de acuerdo con el sistema de estadiaje de la FIGO⁵.

El procedimiento estándar consiste en lavado peritoneal o aspirado de líquido peritoneal, histerectomía total extrafascial con salpingo-ooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica y paraórtica. Se debe realizar una inspección completa de estructuras abdominales (diafragma, hígado, omento, superficie peritoneal pélvica e intestinal) y tomar biopsias de todos aquellos lugares sospechosos de estar afectados. En caso de tumor seroso papilar o de células claras se debe realizar también omentectomía. La información obtenida

con este estadiaje permite seleccionar el tratamiento adyuvante necesario para cada paciente si lo precisa^{5, 210}.

La técnica quirúrgica utilizada tradicionalmente fue por vía laparotómica. Sin embargo, las mejoras técnicas en cirugía mínimamente invasiva han permitido la utilización de la laparoscopia en ginecología oncológica con buenos resultados, siendo especialmente beneficiosa en pacientes con frecuente comorbilidad. Disminuye el dolor, permite una más rápida recuperación y mejor calidad de vida. La supervivencia global y libre de enfermedad son equivalentes a las obtenidas tras el tratamiento quirúrgico por laparotomía²⁷³.

En las pacientes inoperables, la radioterapia ha demostrado ser un tratamiento efectivo y bien tolerado, que permite un control de la enfermedad y una supervivencia libre de enfermedad prolongados²¹⁰.

Uno de los puntos más controvertidos en el estadiaje quirúrgico es la linfadenectomía de rutina en el cáncer de endometrio, su papel, extensión y las pacientes candidatas para el mismo^{210, 274}.

En la década de los 70, un estudio piloto del Gynecologic Oncology Group evaluó el estado ganglionar en el momento del tratamiento quirúrgico con histerectomía y salpingo-ooforectomía bilateral. Se notificó un 11% de metástasis ganglionares pélvicas y 10% de metástasis paraórticas en mujeres con enfermedad limitada al útero. Estudios posteriores confirmaron estos datos, establecieron la relación de la probabilidad de metástasis con el grado histológico y la profundidad de invasión miometrial y el mayor riesgo de recurrencia y muerte si existía enfermedad metastásica^{219, 275}.

Mariani et al.²⁷⁶ se plantearon en el año 2000 que subgrupo de pacientes con tumores precoces de endometrio se beneficiarían de la realización de la linfadenectomía. El grupo de tumores de bajo riesgo incluía tumores limitados al útero, grado tumoral 1 ó 2, tipo endometriode e invasión miometrial $\leq 50\%$. En este grupo hubo un 5% de metástasis en ganglios linfáticos pélvicos. En las pacientes con tumores de menos de 2 cm, no encontraron ganglios afectos ni murieron por la enfermedad. La histerectomía sería un tratamiento suficiente en este subgrupo. Los tumores mayores de 2 cm si se asociaron con una recurrencia del 8% y una mortalidad de 6,5%. Mariani propone evitar la linfadenectomía en tumores endometrioides, grado 1 ó 2, infiltración $\leq 50\%$ y tamaño del tumor primario ≤ 2 cm. En el resto estaría indicada la linfadenectomía.

Aunque la linfadenectomía tiene un indudable papel diagnóstico, persisten las dudas de su papel terapéutico y su influencia en la supervivencia. En los casos de bajo riesgo, por su buen pronóstico, es especialmente difícil definir el valor de la linfadectomía²⁷⁴.

En un estudio retrospectivo de Chan et al²⁷⁷, que incluyó a casi 40000 mujeres americanas con cáncer de endometrio, se comparó la supervivencia a los 5 años entre aquéllas tratadas sin y con linfadenectomía. La supervivencia a los 5 años fue, para los estadios I, II, III y IV, en el grupo sin linfadenectomía 96,6%, 82,2%, 63,1% y 26,9% y en el grupo con linfadenectomía 95,5%, 90,4%, 73,8% y 53,3%. La diferencia fue significativa en los estadios II o superiores con mayor supervivencia en el grupo con linfadenectomía. En el grupo de estadio I, las pacientes a las que no se realizó linfadenectomía tenían una proporción mayor de tumores de mejor pronóstico, grado 1 o enfermedad limitada al endometrio. Sin embargo en el subgrupo de pacientes con estadio I y grado 3, la supervivencia fue mayor en el grupo con linfadenectomía que en el grupo sin ella (89,5% frente a 84,9%, respectivamente; $p=0,001$). No hubo beneficio para las pacientes con estadio I, grado 1 y 2.

Otro trabajo con el mismo grupo poblacional descrito previamente²⁷⁸, relacionó la supervivencia a los 5 años, en las pacientes de riesgo intermedio y alto, con la amplitud de la linfadenectomía. La supervivencia a los 5 años, si se obtuvieron 2-5 ganglios, fue de 81,5%, mientras que fue de 86,8% si se recuperaron más de 20 ganglios. La diferencia fue significativa. En el grupo de bajo riesgo no se demostró este beneficio. En el análisis multivariante, la resección más amplia también fue un factor pronóstico de mejor supervivencia. Este resultado se puede explicar porque a mayor número de ganglios extirpados es más probable detectar ganglios afectados y administrar el mejor tratamiento adyuvante. Una linfadenectomía más amplia también puede eliminar ganglios afectados con micrometástasis, no detectada posteriormente en el estudio convencional anatomopatológico.

Varios artículos han investigado el número óptimo de ganglios que se deben extirpar. A mayor número de ganglios, mayor es la posibilidad de identificar metástasis linfática. Estudios de pequeño tamaño sugieren que el número óptimo para una correcta linfadenectomía es de 10 ganglios pélvicos y 5 paraórticos²¹⁸, aunque algunos autores sugieren que es un valor arbitrario²⁷⁹. Basado en modelos de regresión logística, Chan et al²⁸⁰ determinaron que la mayor probabilidad de detectar al menos un ganglio positivo se obtenía al extirpar 21-25 ganglios linfáticos.

Abu-Rustum et al.²⁷⁹ publicaron en 2008 una serie de 1035 mujeres, 524 de ellas con linfadenectomía, con el objetivo de determinar si la supervivencia se veía influenciada por la extirpación de ganglios linfáticos. La obtención de 10 ó más ganglios linfáticos se asoció con mejor supervivencia en estadios I-IIIa en pacientes de 68 años o mayores que no recibieron tratamiento adyuvante o sólo braquiterapia. Una disección ganglionar más extensa reflejaría un estadiaje más real y un tratamiento adyuvante más ajustado a cada paciente.

En 2006 se publicó el estudio ASTEC²⁸¹, un estudio multicéntrico que incluyó a 1408 mujeres con tumores limitados al útero, con el objetivo de investigar si la linfadenectomía pélvica mejoraba la supervivencia. Las pacientes fueron aleatorizadas en dos grupos de cirugía estándar con o sin linfadenectomía pélvica. No se encontraron diferencias entre los dos grupos en cuanto a supervivencia global ni supervivencia libre de enfermedad, por lo que no recomiendan la linfadenectomía pélvica de un modo rutinario. Este trabajo ha sido criticado posteriormente por ciertas limitaciones técnicas y metodológicas²⁷⁵.

Muchos investigadores sugieren que la enfermedad paraórtica es infrecuente y puede ser evitada en pacientes sin metástasis ganglionar pélvica. Sin embargo si existe afectación pélvica es muy probable la enfermedad en los ganglios paraórticos²⁸². En el estudio de Larson et al.²⁸³ todas las pacientes con afectación paraórtica tenían también metástasis linfáticas pélvicas. Para Yokoyama et al.²⁸⁴ un 57,1% de pacientes con metástasis pélvicas tienen afectación ganglionar paraórtica y sólo un 8,2% de las enfermas sin afectación pélvica tienen enfermedad en los ganglios paraórticos. Mariani et al.²⁸⁵ refieren que un 47% de pacientes con ganglios linfáticos pélvicos afectados tienen metástasis paraórtica.

Existe además una falta de estandarización del estadiaje ganglionar, en cuanto a la realización de muestreo o disección sistemática y el grado de disección necesaria²⁷⁵. Mariani describe un alto porcentaje de metástasis por encima de la arteria mesentérica inferior, que deberían ser incluidas en una correcta linfadenectomía²⁸⁶.

Capítulo 2

Hipótesis y objetivos

2. Hipótesis y objetivos.

2.1. Hipótesis.

2.1.1. Hipótesis nula.

No existen diferencias en el aporte sanguíneo tumoral, valorado mediante los índices de vascularización de la ecografía tridimensional, entre los tumores malignos de endometrio de mayor y menor agresividad biológica.

2.1.2. Hipótesis alternativa.

Existen diferencias estadísticamente significativas en la irrigación de los tumores endometriales, evaluada mediante los índices de vascularización en los volúmenes ecográficos tridimensionales obtenidos antes de la cirugía, entre las pacientes que presentan neoplasias de mayor agresividad, tanto por el tipo como por el grado histológico, y las que tienen tumores de comportamiento menos agresivo.

2.2. Objetivos.

2.2.1. Objetivo principal.

Determinar la utilidad de la ecografía tridimensional y sus índices de vascularización asociados, para determinar, antes del tratamiento quirúrgico, el grado de agresividad de los tumores de endometrio de manera preoperatoria, comparando los tumores de mayor y menor agresividad biológica, en función a sus características histopatológicas tras el estudio postoperatorio, y obtener los puntos de corte de estos índices para diferenciar entre tumores de alto y bajo grado.

2.2.2. Objetivos secundarios.

-
- Establecer la utilidad del volumen tumoral, determinado mediante la ecografía 3D, para conocer las características cualitativas de los tumores.
 - Analizar la capacidad diagnóstica de la ecografía tridimensional y el examen de los volúmenes *a posteriori* para conocer, antes de la cirugía, el grado de infiltración miometrial en la neoplasia de endometrio.
 - Relacionar la capacidad diagnóstica de la ecografía tridimensional con la de la resonancia magnética para el diagnóstico de la infiltración miometrial del cáncer de endometrio.
 - Determinar las características de las pacientes y del tumor que dificultan el correcto diagnóstico preoperatorio.
 - Establecer un protocolo de actuación en el manejo del cáncer de endometrio, incluyendo la ecografía 3D, que permita el diagnóstico y tratamiento de las pacientes de forma más ágil.
 - Valorar los costes de la ecografía 3D en comparación con la resonancia magnética.

Capítulo 3

Material y métodos

3. Material y métodos.

3.1. Material del estudio.

En el periodo de estudio, entre Noviembre de 2008 y Abril de 2011, se seleccionaron 105 mujeres con adenocarcinoma de endometrio, de las que 89 fueron incluidas en el estudio, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión comentados posteriormente.

3.2. Diseño del estudio.

Dado que se desea valorar la ecografía tridimensional como prueba diagnóstica en el cáncer de endometrio, este trabajo se ha diseñado como un estudio de observación transversal, con una valoración puntual de la paciente y su comparación con una prueba de referencia.

El diseño del estudio incluye además el enmascaramiento de los resultados de la prueba de referencia, en este caso el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, en el momento de la interpretación de la prueba diagnóstica.

Se han incluido en este trabajo todas las pacientes diagnosticadas consecutivamente de adenocarcinoma de endometrio en el Hospital Universitario 12 de Octubre desde Noviembre de 2008 hasta Abril de 2011, según los criterios de inclusión y exclusión que se describen a continuación.

Antes del comienzo del estudio se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre.

3.3. Criterios de inclusión.

-
- Pacientes con diagnóstico de hiperplasia compleja con atipias y adenocarcinoma de endometrio, considerándose todos los tipos histológicos. Este diagnóstico siempre se confirmará mediante una biopsia de endometrio.
 - Pacientes que han sido intervenidas en el Hospital Universitario 12 de Octubre, con el protocolo establecido para este tipo de patología, con al menos la realización de histerectomía y doble anexectomía.

3.4. Criterios de exclusión.

- Pacientes con tumores no operables o características que desaconsejan la cirugía.
- Pacientes en las que tras el diagnóstico inicial, no existe enfermedad residual en la pieza quirúrgica (ej. foco de adenocarcinoma en un pólipo endometrial extirpado).
- Tipos histológicos no epiteliales.
- Pacientes con estudio ecográfico de muy mala calidad que impida una valoración aceptable de la imagen.
- Imposibilidad para la realización de un estudio ecográfico transvaginal o transrectal.
- Pacientes con hidrómetra o hematómetra, que distorsiona la imagen cavitaria y persiste en el tiempo.

3.5. Variables estudiadas.

Las variables incluidas en este estudio son las siguientes:

Variables demográficas:

- Nombre.
- Número de historia.
- Fecha de nacimiento.
- Edad (años).

Variables de antecedentes personales relacionados con el cáncer de endometrio:

- Peso (Kilogramos).

-
- Altura (Metros).
 - Índice de Masa Corporal (IMC).
 - Menarquia (Años).
 - Menopausia (Años).
 - Tratamientos hormonales previos.
 - Tamoxifeno.
 - Terapia hormonal sustitutiva.
 - Anticonceptivos orales.
 - Paridad.
 - Hipertensión arterial.
 - Sí.
 - No.
 - Diabetes mellitus.
 - Sí.
 - No.
 - Patología maligna previa.
 - Cáncer de colon.
 - Cáncer de ovario.
 - Cáncer de mama.
 - Otros cánceres.

Variables del estudio ecográfico:

- Fecha de realización de la ecografía.
- Calidad subjetiva de la imagen.
 - Buena.
 - Aceptable.
 - No valorable.
- Grosor endometrial en estudio bidimensional.
- Grosor miometrial en cara anterior en estudio bidimensional.
- Grosor miometrial en cara posterior en estudio bidimensional.
- Infiltración miometrial.
 - 0%.
 - <50%.
 - ≥50%.
- Volumen tumoral 1.

- Volumen tumoral 2.
- IV1.
- IV2.
- IF1.
- IF2.
- IVF1.
- IVF2.
- Estadio global por estudio ecográfico 3D.
 - Ia.
 - Ib.
 - II.
 - IIIa.
 - IIIb.
 - IIIc.
 - IV.

Variables del estudio preoperatorio:

- Ca-125.
- Fecha de realización de la biopsia preoperatoria.
- Tipo histológico en la biopsia preoperatoria.
- Grado histológico en la biopsia preoperatoria.
- Fecha de realización de la resonancia magnética.
- Infiltración miometrial por resonancia magnética.
 - 0%.
 - <50%.
 - ≥50%.
- Estadio global por resonancia magnética.
 - Ia.
 - Ib.
 - II.
 - IIIa.
 - IIIb.
 - IIIc.
 - IV.
- Causa de imposibilidad de RM.

- Claustrofobia.
- Obesidad.
- Marcapasos.
- Fallo técnico.

Variables del estudio anatomopatológico:

- Enfermedad residual.
 - Sí.
 - No.
- Tipo histológico.
 - Hiperplasia compleja con atipias.
 - Adenocarcinoma endometriode.
 - Adenocarcinoma seroso papilar.
 - Adenocarcinoma de células claras.
 - Carcinoma indeterminado.
- Grado histológico.
 - G1.
 - G2.
 - G3.
- Patología uterina coincidente.
 - Leiomioma.
 - Adenomiosis.
 - Leiomioma y adenomiosis.
- Infiltración miometrial.
 - 0%.
 - <50%.
 - ≥50%.
- Presencia de invasión linfovascular.
 - Sí.
 - No.
- Afectación ganglionar.
 - Sí.
 - No.
- Estadio global por estudio anatomopatológico.
 - Ia.

-
- Ib.
 - II.
 - IIIa.
 - IIIb.
 - IIIc.
 - IV.

3.6. Protocolo de actuación.

Todas las pacientes con el diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio son sometidas al mismo protocolo de actuación. La biopsia se obtiene mediante histeroscopia diagnóstica en la consulta del Hospital Universitario 12 de Octubre.

El estudio previo al tratamiento incluye un estudio preanestésico con radiografía de tórax, valoración de ca-125, estudio de resonancia magnética y realización de una ecografía tridimensional.

Salvo contraindicación, a todas las pacientes se les realizó histerectomía con salpingo-ooforectomía bilateral. Según los casos se completó la cirugía con linfadenectomía, pélvica y paraórtica, y omentectomía.

El estadiaje postoperatorio se basó en la clasificación de la FIGO del año 1988²⁶⁸. Todas las pacientes acudieron de nuevo a la consulta un mes después de la cirugía y, en caso necesario, fueron remitidas a tratamiento adyuvante.

3.7. Protocolo del estudio ecográfico.

Las pacientes fueron evaluadas antes de la cirugía mediante ecografía transvaginal, utilizando un ecógrafo Voluson E8 (General Electric Healthcare, Milwaukee, Wis) equipado con un transductor en tiempo real 4D transvaginal multifrecuencia (5-9 Mhz). Todas las ecografías se realizaron por vía transvaginal o, si ésta no era posible, por vía transrectal, en posición de litotomía. Las exploraciones fueron realizadas por el mismo investigador (G.L.G.), excepto en 2 casos (realizadas por L.M.H.).

El estudio siempre comenzó con una exploración en modo B, valorando la posición, contorno y tamaño del útero, grosor y aspecto del endometrio y tamaño y estructura de los ovarios. El objetivo era detectar patología uterina como miomas, focos de adenomiosis o afectación cervical. Esta valoración inicial también permite descartar quistes ováricos y extensión al ovario de la patología endometrial. En este momento se obtienen los datos de las variables *grosor endometrial* y *grosor miometrial* en cara anterior y posterior. Todas las exploraciones se realizan con “sector amplio”, que abarca 179° de la imagen a estudio.

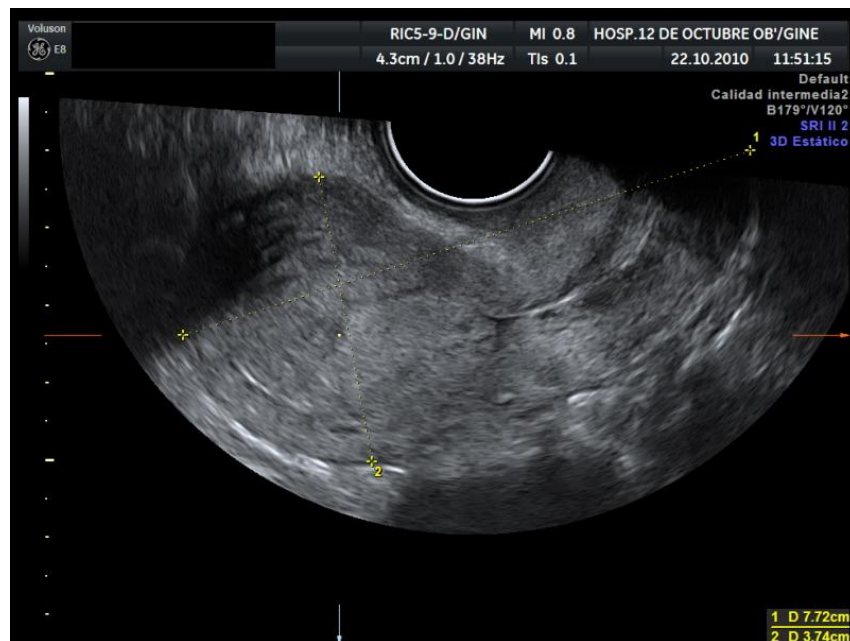


Figura 13. Medición del tamaño uterino en modo B.

A continuación se sitúa la caja de volumen sobre la imagen ecográfica 2D. El contenido de esta caja de volumen (*volumen box* en inglés) está determinado por los ajustes sobre la región de interés o ROI (*Region Of Interest*). Todo lo que no está incluido en la región de interés no se procesará para formar parte del volumen.

La imagen inicial, sobre la que se sitúa la caja, es el punto central del volumen. Por ello se sitúa sobre el punto medio del útero en un corte sagital. La caja de volumen se ajusta a los contornos del útero para optimizar el tiempo de captura y el volumen de información obtenido. Se selecciona también el ángulo de barrido óptimo que incluya los dos extremos laterales del útero, aproximadamente 90° en un útero de tamaño medio. Este paso es importante para conseguir posteriormente volúmenes de buena calidad, puesto que si se seleccionan cajas de volumen muy grandes el tiempo de barrido será mayor y obtendremos volúmenes con información no útil.

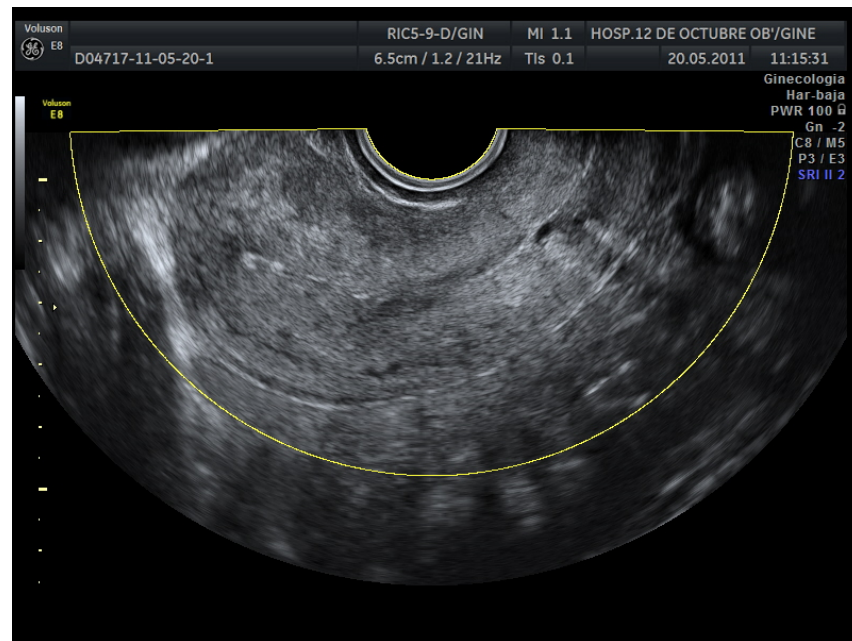


Figura 14. Situación de la caja de volumen sobre el contorno uterino.

Una vez situado la caja de volumen sobre la zona de interés, se pide a la paciente que permanezca lo más tranquila posible durante el tiempo de barrido, que puede ser de 5 a 10 segundos. Se repiten los barridos hasta obtener dos capturas con buena calidad de imagen, que se almacenan en el disco duro del ecógrafo.

Posteriormente se sitúa la ventana de adquisición del power Doppler en la línea media de un corte sagital del útero, ajustando su tamaño al contorno uterino. Se activa la opción 3D y se selecciona el ángulo de barrido deseado, como se ha explicado antes. Los ajustes del power Doppler son iguales en todos los exámenes: frecuencia intermedia; PRF (*Pulse Repetition Frequency*) 0,9; ganancia 0; calidad alta; WMF (filtro de movimiento de pared, *Wall Motion Filter*) 1. Se pide a la paciente que esté lo más tranquila posible y se activa el barrido que puede durar entre 15 y 20 segundos. Se deben obtener dos volúmenes de calidad, desechando aquellos con movimientos intestinales o respiratorios que distorsionen las imágenes. Estas capturas son almacenadas en el disco duro del ecógrafo.

3.8. Protocolo del cálculo del volumen y los índices de vascularización 3D.

Los volúmenes grabados son analizados posteriormente por el mismo investigador (G.L.G.) con ayuda del programa 4D View® (GE Medical Systems Kretztechnik). Este examen es ciego, no se conoce el resultado de estudio anatomopatológico ni de la resonancia magnética.

Para analizar cada volumen se rota cada captura en los tres planos, en la opción de visualización “planos de sección”, hasta obtener el corte sagital, transversal y coronal en los planos A, B y C respectivamente.

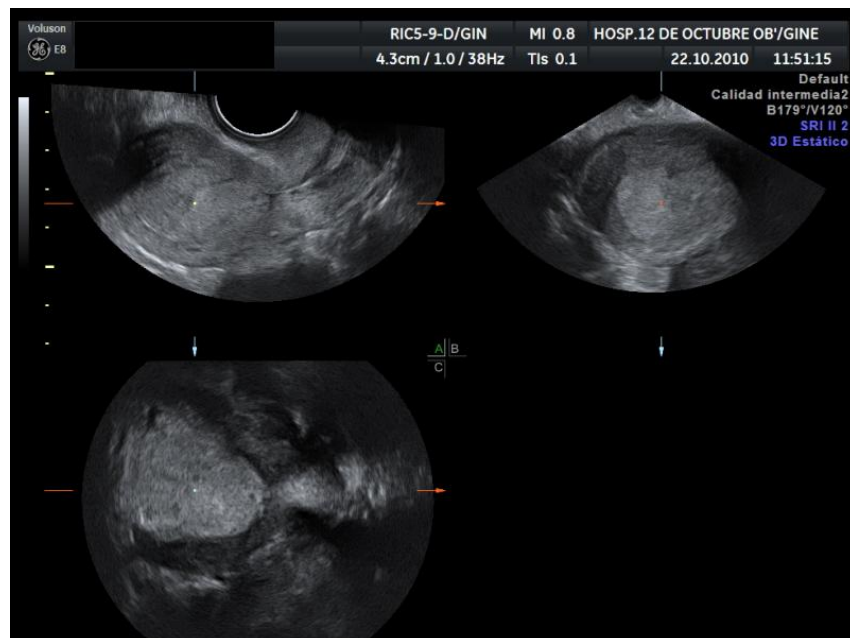


Figura 15. Visualización de los planos de sección: longitudinal, transversal y coronal.

La calidad de la imagen se determina de manera subjetiva por el contraste y la ausencia de ruidos. La calidad se considera buena cuando la resolución de contraste (capacidad de distinguir entre los distintos niveles de grises) asegura la distinción entre los distintos tipos de tejidos en todo el cuerpo uterino. La calidad se considera aceptable cuando la resolución de contraste permite una correcta valoración de más del 50% de la imagen a estudio, en ausencia de ruidos aleatorios o acústicos. Cuando la resolución no es óptima o los ruidos alteran la imagen se considera que la captura no permite el análisis correcto y la paciente es excluida del estudio.

En primer lugar se realiza una “navegación” por cada uno de los tres planos, para determinar el mayor nivel de infiltración miometrial en cualquier punto del miometrio. Se obtiene así una valoración subjetiva de la variable infiltración miometrial. Este parámetro se clasifica como ausente o 0%, menor del 50% o mayor del 50%.

Con el volumen correctamente situado respecto a los planos ortogonales, se activa la opción de análisis de volumen VOCAL® (*Virtual Organ Computer-aided AnaLysis*). El estudio del volumen se realiza en el plano coronal o C, en modo manual y con 9° de pasos de rotación. De este modo se delinea el contorno endometrial en 20 pasos, que abarcan los 180° en la imagen coronal uterina. Los dos límites externos del volumen quedan fijados en el primer paso, al delinear el contorno inicial. Una vez definido todo el contorno endometrial, el programa VOCAL® define el volumen endometrial y lo calcula en centímetros cúbicos. Este valor se corresponde con la variable volumen tumoral 1.

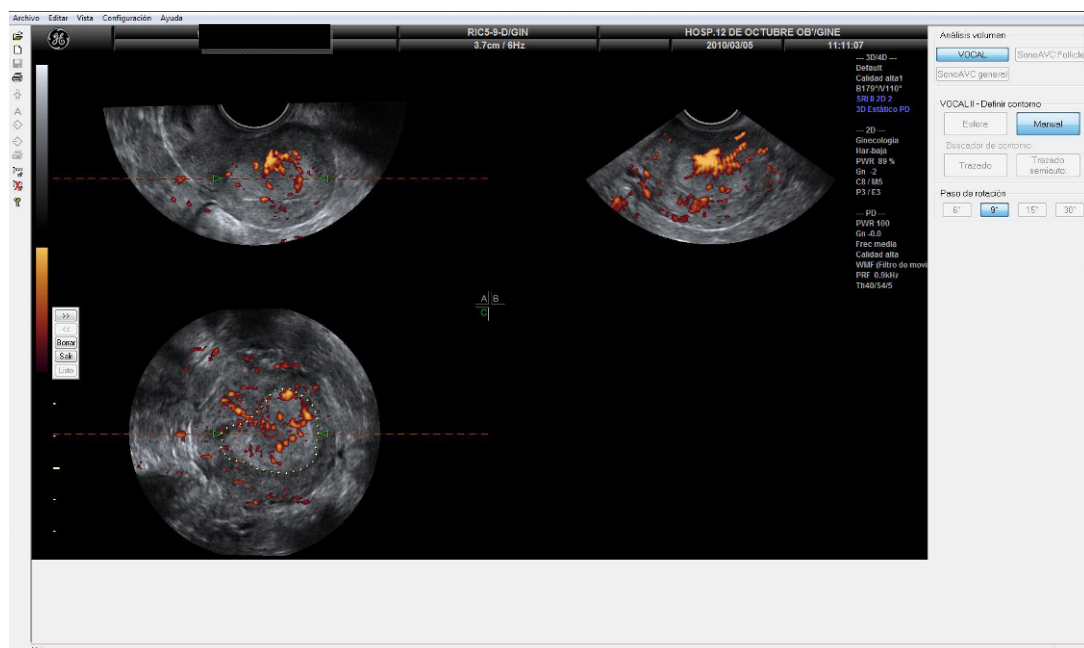


Figura 16. Cálculo del volumen. Establecimiento de los límites externos del volumen en el primer paso.

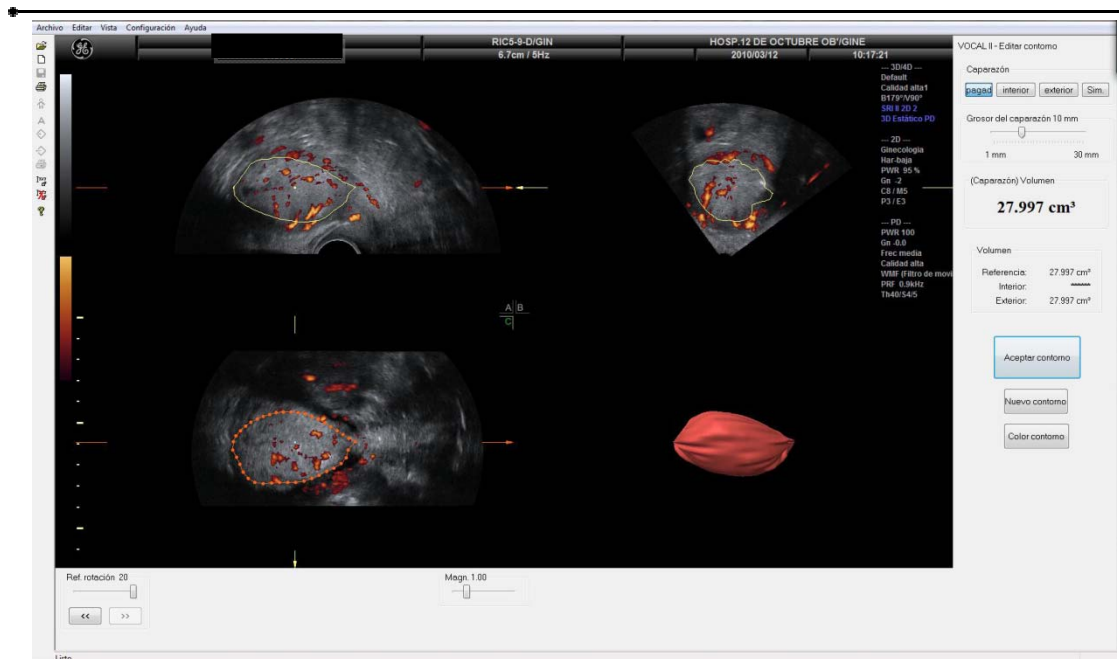


Figura 17. Cálculo del volumen. Valor final del volumen endometrial.

El mismo proceso descrito previamente se realiza con los dos archivos de las capturas que incluyen la señal power-Doppler. Se determina el contorno endometrial y se obtienen dos nuevos valores para las variables volumen tumoral 2 y 3. La opción “histograma” del programa 4D View® calcula los índices 3D-PD, incluidos dentro del volumen seleccionado. Estos valores corresponden a las variables IV (Índice de Vascularización), IF (Índice de Flujo) e IVF (Índice de Vascularización Flujo).

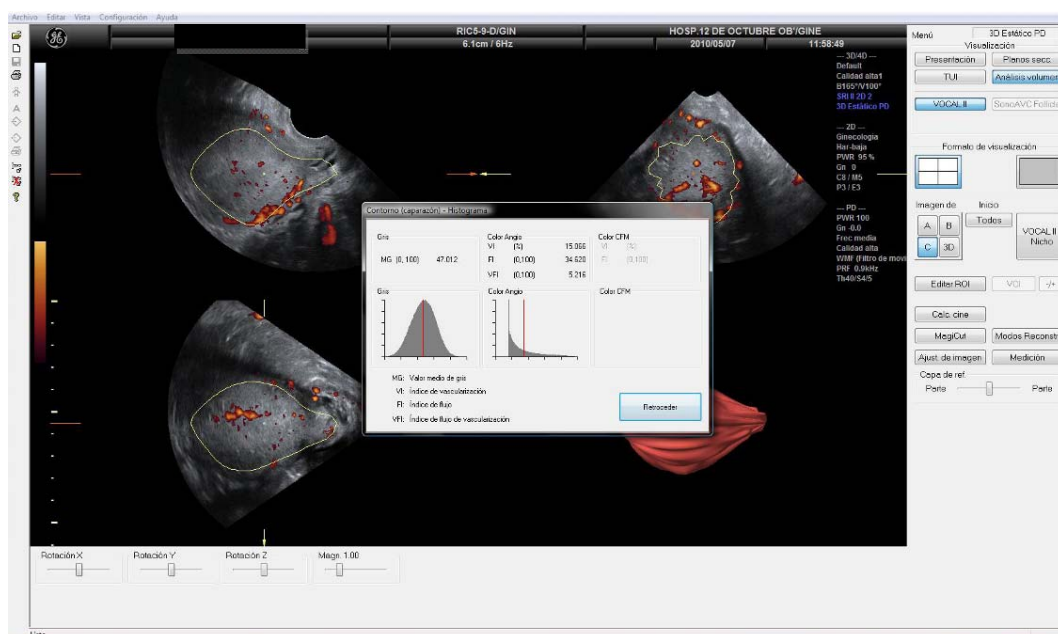


Figura 18. Cálculo de los índices de vascularización mediante la opción histograma.

Por último se determina la variable estadio final por ecografía, según la clasificación de la FIGO.

3.9. Valoración de la resonancia magnética y anatomía patológica.

Después de la valoración de los volúmenes ecográficos, para mantener el enmascaramiento, se recoge la información referente a la resonancia magnética sobre el grado de infiltración miometrial y el estadiaje final. En el caso de existir contraindicación o imposibilidad para la realización de la resonancia magnética se anota la causa.

El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica es el *gold standard*. Se recogen las variables sobre el tipo histológico (endometriode, seroso papilar, células claras, sarcoma endometrial), grado histológico (grado 1,2 ó 3), patología uterina concomitante que pueda alterar la calidad de la imagen, infiltración miometrial, existencia de invasión linfovascular, afectación ganglionar linfática y estadio final.

3.10. Análisis estadístico.

El estudio estadístico se realiza con la ayuda de los programas SPSS (15.0.1, Chicago, Illinois) y Epidat (3.1, Santiago de Compostela, España) y el de regresión logística con el programa Stata® (11, College Station, Texas).

El nivel de significación en todas las pruebas es $p < 0,05$ bilateral.

3.10.1. Estimación del tamaño muestral.

El tamaño muestral se estimó con los datos de las 25 pacientes iniciales, utilizando los valores de los tres índices de vascularización (IV, IF, IVF). El cálculo se realiza con el programa Epidat 3.1. con un intervalo de confianza del 95% y una potencia del 80%.

Mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se comprobó que las variables, para este grupo de 25 mujeres, seguían una distribución normal. El tamaño muestral obtenido fue de 77 sujetos para la variable IV (asumiendo una diferencia de medias de 5), 49 sujetos para la

variable IF (diferencia de medias esperada 7) y 83 sujetos para la variable IVF (diferencia de medias de 2). Se asumió el tamaño de la muestra mayor, por lo que fue necesario, por tanto, como mínimo estudiar 83 mujeres con cáncer de endometrio si se quería demostrar estas diferencias.

3.10.2. Análisis de las variables cualitativas y cuantitativas.

A todas las variables cuantitativas se les aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para conocer si cumplen las condiciones de normalidad. Las variables que siguen una curva normal se describen como media \pm desviación estándar, mientras que en caso contrario se presentan como mediana (amplitud intercuartil ó IQR). Los datos correspondientes a variables cualitativas se expresan como valor absoluto de casos (porcentaje %).

Para el análisis de los datos cuantitativos se aplicaron la prueba t de Student, en el caso de comparación de medias de muestras independientes que siguen una curva normal, o el test paramétrico de la U de Mann-Whitney si no se ajustan a la normalidad. El análisis de la variancia se utilizó para la comparación de múltiples medias o el test no paramétrico de Kruskal-Wallis si no se ajusta a la curva normal. La comparación de dos proporciones se realizó con la prueba de χ^2 y la prueba exacta de Fisher si las frecuencias esperadas eran inferiores a 5.

El estudio de la asociación lineal entre dos variables cuantitativas se realizó con el coeficiente de correlación de Pearson, en variables que seguían la ley normal, y el coeficiente de correlación de Spearman si no la seguían.

Para la valoración de la concordancia entre dos respuestas cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación intraclase (ICC).

3.10.3. Estudio del valor diagnóstico de la prueba.

El cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo se realizó mediante la creación de una tabla de contingencia con el programa SPSS, utilizando como prueba *gold standard* el resultado del estudio anatomopatológico de la pieza operatoria.

Para el análisis de las curvas ROC (*Receiver-Operating Characteristic*) se utilizó el programa SPSS, aunque en la comparación de las curvas ROC se recurrió al programa Epidat 3.1.

Para la comparación de pruebas estadísticas se utilizaron la prueba del test de McNemar y la comparación de curvas ROC.

También se realizó un estudio de regresión logística para el análisis de la infiltración profunda del miometrio. Se describieron los resultados de la odds ratio, sus intervalos de confianza y el valor de c (capacidad discriminativa).

Capítulo 4

Resultados

4. Resultados.

4.1. Selección de pacientes.

El número total de mujeres recogidas en el periodo de estudio con cáncer de endometrio fue de 105. Cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión 89 pacientes.

Se excluyeron 16 casos por los siguientes motivos:

- 3 pacientes por ausencia de patología residual tras el diagnóstico histeroscópico y la extirpación de un pólipo con un foco de malignidad.
- 1 paciente con hidrómetra persistente en la ecografía que dificultaría el estudio posterior (Figura 19).

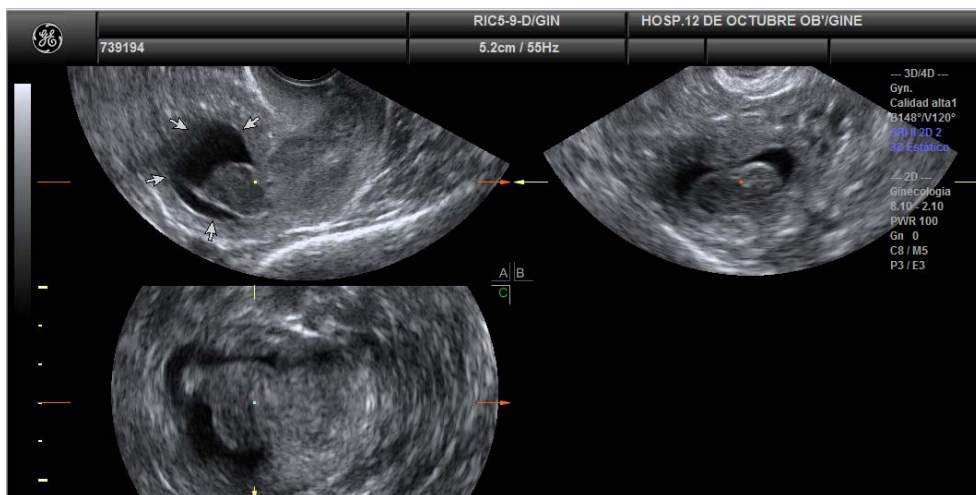


Figura 19. Hidrometra persistente en paciente con cáncer de endometrio.

- 3 pacientes en las que se obtuvieron imágenes de muy mala calidad, no aptas para la valoración (Figura 20).

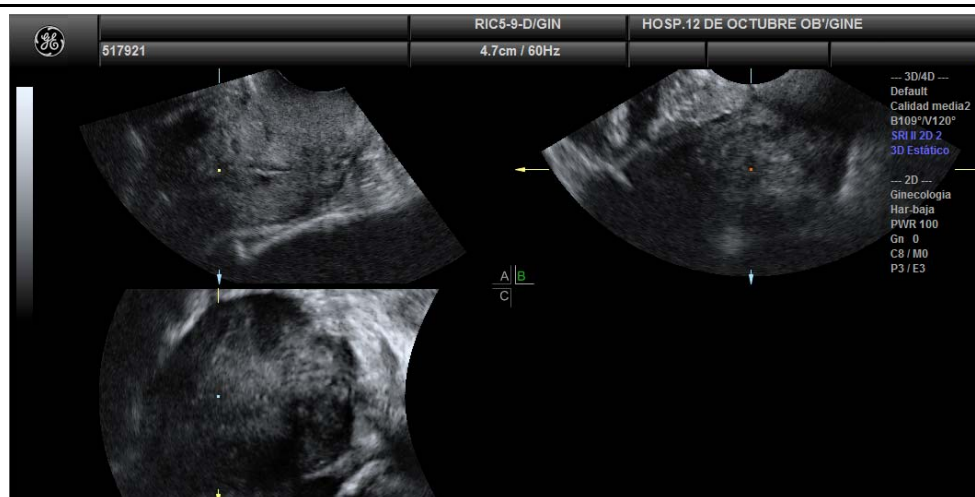


Figura 20. Imagen de mala calidad, considerada no apta para valoración y excluida del estudio.

- 9 pacientes no fueron operadas tras el diagnóstico (ver Tabla 4).

Tabla 4. Pacientes no candidatas a cirugía excluidas del estudio.

	Motivo	Tratamiento paliativo
Paciente 1	87 años, pluripatología	Gestágenos locales
Paciente 2	Obesidad mórbida (IMC 55,47)	Gestágenos locales
Paciente 3	Obesidad mórbida (IMC 44,08)	Gestágenos locales
Paciente 4	Obesidad mórbida (IMC 53,75)	Radioterapia
Paciente 5	Pluripatología severa	Gestágenos locales
Paciente 6	82 años, pluripatología	Radioterapia
Paciente 7	Pluripatología severa	Gestágenos orales
Paciente 8	83 años, pluripatología	Gestágenos orales
Paciente 9	Estadio IVb	Radioterapia-quimioterapia

4.2. Análisis descriptivo.

4.2.1. Variables demográficas.

La descripción de los datos demográficos se recoge en la

Tabla 5. La edad media es de 63 años, siendo 74 de estas pacientes postmenopáusicas (83,1%) (Figura 21). El índice de masa corporal medio se encuentra en el rango de la obesidad (IMC=30).

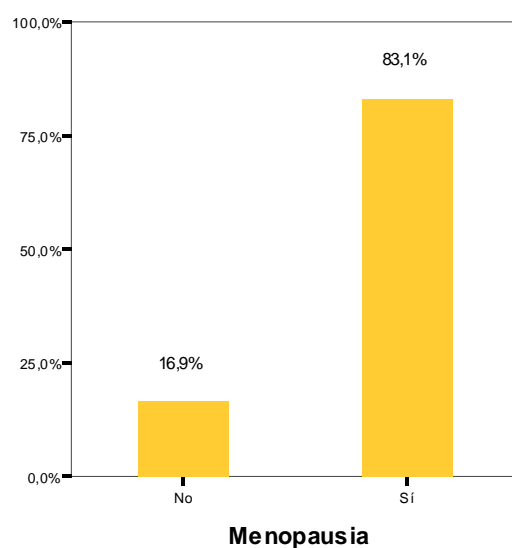


Figura 21. Distribución de las pacientes según menopausia.

El número de casos de hipertensión arterial (HTA) es casi la mitad de la muestra (46,1%), siendo la diabetes mellitus (DM) más infrecuente (15,7%) (Figura 22).

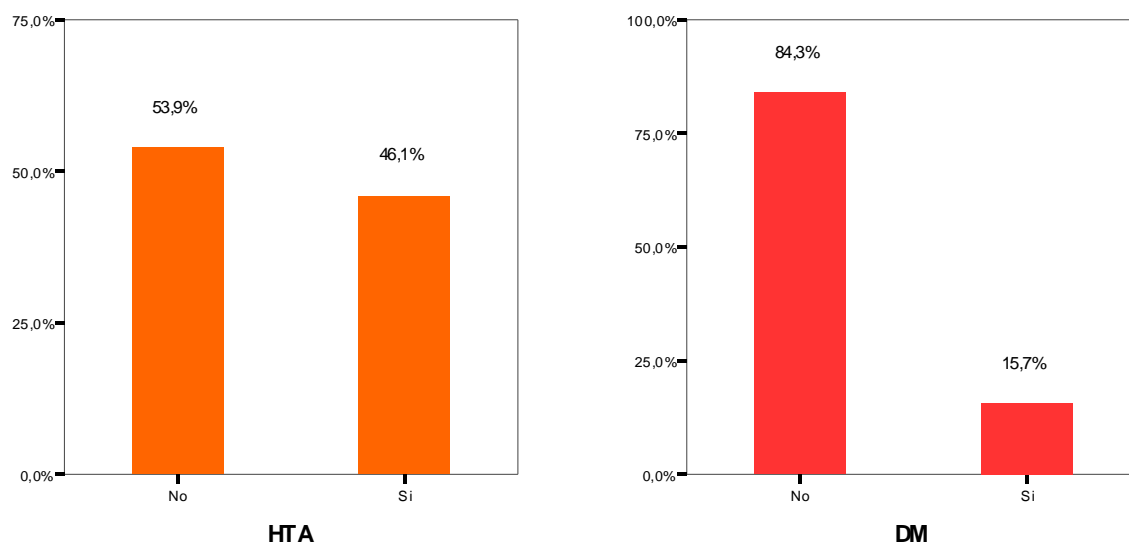


Figura 22. Distribución de las pacientes según hipertensión arterial y diabetes mellitus.

El número de mujeres nulíparas es 18 (20,2%), mientras que 71 (79,8%) habían tenido al menos un parto.

Tabla 5. Datos demográficos de la muestra del estudio.

Variable	Tamaño n=89
Edad, años	63 ±11,83
IMC	30 ±5,66
Menarquia, años	13 (2)*
Menopausia, años†	50,6 ±3,92
Partos	2 (2)*
Nuliparidad	18 (20,2%)
Hipertensión arterial	41 (46,1%)
Diabetes mellitus	14 (15,7%)

*Datos referidos como mediana y amplitud intercuartil.

†Tamaño para el grupo de menopausia n=74.

La mayoría de las mujeres (n=75) no recibió tratamientos hormonales previos (84,3%). 10 mujeres tomaron anticonceptivos orales (11,2%), mientras que 3 pacientes habían recibido tamoxifeno (3,4%). Solamente hubo una mujer (1,1%) que había utilizado terapia hormonal sustitutiva previamente.

Había antecedentes de enfermedad maligna en 9 pacientes (10,1%). El cáncer de mama fue el más frecuente, encontrándose en 5 casos (5,6%). Hubo 2 casos de cáncer de colon (2,2%), un tumor basocelular (1,1%) y un síndrome mieloproliferativo crónico (1,1%).

El IMC se clasificó según la OMS en 5 grupos, desde normopeso hasta obesidad mórbida o tipo III. Los resultados se encuentran en la Tabla 6 y Figura 23.

Tabla 6. Clasificación del IMC en la muestra del estudio.

Grado de obesidad	n (%)
Normal (IMC<25)	16 (18%)
Sobrepeso (IMC 25-29,9)	36 (40,4%)
Obesidad grado I (IMC 30-34,9)	22 (24,7%)
Obesidad grado II (IMC 35-39,9)	8 (9%)
Obesidad grado III (IMC ≥40)	7 (7,9%)

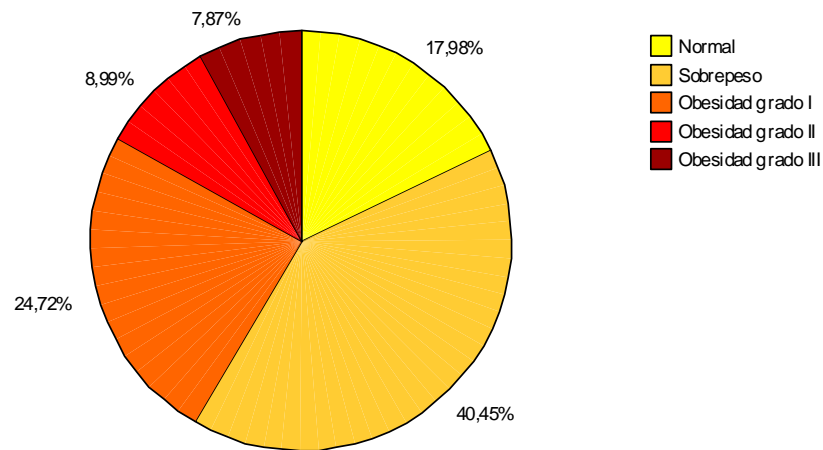


Figura 23. Distribución del IMC en la muestra del estudio.

4.2.2. Características tumorales.

Las características de los tumores se describen en la Tabla 7.

En 50 pacientes (56,2%) con tumores bien diferenciados y ausencia de infiltración miometrial profunda no se realizó linfadenectomía, por el bajo riesgo de afectación ganglionar. Por ello los datos se expresan en dos columnas, con y sin los valores desconocidos.

En el estudio anatomopatológico definitivo se desconoce la infiltración linfovascular (ILV) en 63 casos (70,8%).

Tabla 7. Estadística descriptiva de las características tumorales (n=89).

Características tumorales	n (%)	
Tipo histológico		
Hiperplasia atípica	5 (5,6%)	
Endometrioide	74 (83,1%)	
Seroso-papilar	6 (6,7%)	
Células claras	1 (1,1%)	
Tumor indiferenciado	3 (3,4%)	
Infiltración miometrial		
Ausente	25 (28,1%)	
<50%	37 (41,6%)	
≥50%	27 (30,3%)	
Grado histológico		
G1	42 (47,2%)	
G2	22 (24,7%)	
G3	25 (28,1%)	
ILV	n=89	n=26
No	11 (12,4%)	11 (42,3%)
Sí	15 (16,9%)	15 (57,7%)
Desconocido	63 (70,8%)	-
Enfermedad ganglionar	n=89	n=39
No	31 (34,8%)	31 (79,5%)
Sí	8 (9%)	8 (20,5%)
Desconocido	50 (56,2%)	-
Estadio tumoral		
Ia	60 (67,4%)	
Ib	12 (13,5%)	
II	2 (2,2%)	
IIIa	4 (4,5%)	
IIIb	2 (2,2%)	
IIIc	7 (7,9%)	
IV	2 (2,2%)	

Los resultados del grado histológico obtenidos en la muestra de biopsia durante el diagnóstico inicial se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Grado histológico en la muestra de biopsia diagnóstica.

Grado histológico	n (%)
G1	48 (53,9%)
G2	7 (7,9%)
G3	13 (14,6%)
Desconocido/no informado	21 (23,6%)

En el 50,6% de los casos (n=45) el diagnóstico de grado histológico fue concordante antes y después de la cirugía. El 23,6% (21 casos) fueron casos no informados en la biopsia inicial. El 25,8% (23 casos) fueron diagnósticos erróneos de la biopsia preoperatoria. La mayoría fueron casos infraestimados (21 casos) que corresponden con el 91,3% de todos los casos mal clasificados. Únicamente en 2 ocasiones se clasificó la biopsia como un grado superior al real (8,7% del total de mal clasificados).

4.2.3. Variable analítica.

Sólo se ha incluido una variable analítica en el estudio. Los valores del marcador tumoral ca-125 no siguen una distribución normal en esta muestra. La mediana es 25,81 U/ml y la amplitud intercuartil es 25,2 U/ml.

4.3. Análisis de las variables demográficas y tumorales.

4.3.1. Tipo histológico.

En este apartado se analiza la asociación existente entre tumores de histología endometrioide y no endometrioide con características personales de la paciente y del tumor.

No existe ninguna asociación significativa con la presencia o no de menopausia, paridad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad o sobrepeso, nivel elevado de ca-125, edad, antecedente previo de tumor maligno o tratamiento hormonal.

No se estudia la asociación con el grado histológico, puesto que por definición los tumores no endometrioides se clasifican como G3.

No existe tampoco una asociación significativa entre tumor endometrioide o no endometrioide con el nivel de infiltración miometrial. Por el contrario, sí se observa cierta tendencia, aunque no significativa, con la presencia de enfermedad extrauterina ($p= 0,093$, estadístico exacto de Fisher) (Figura 24).

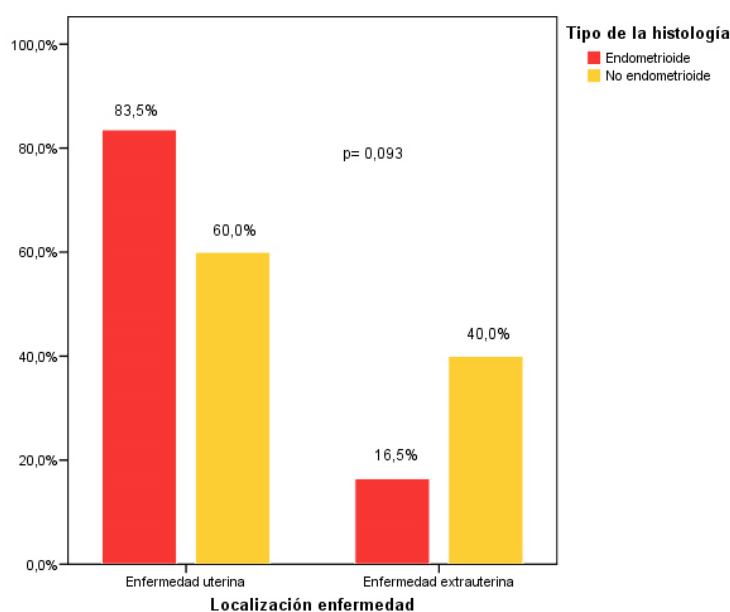


Figura 24. Localización de la enfermedad según tipo histológico.

4.3.2. Grado histológico.

Del mismo modo que en el apartado anterior, no existen asociaciones significativas entre el grado histológico dicotomizado (G1-2 y G3) y los antecedentes personales estudiados, salvo la diabetes mellitus. En este último caso, se aprecia que aproximadamente un tercio de las mujeres con tumores de alto grado histológico, presentan diabetes mellitus, mientras que menos de un 10% de las pacientes que tienen tumores de grado histológico G1-2 padecen este trastorno metabólico, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,019$, estadístico exacto de Fisher) (Figura 25).

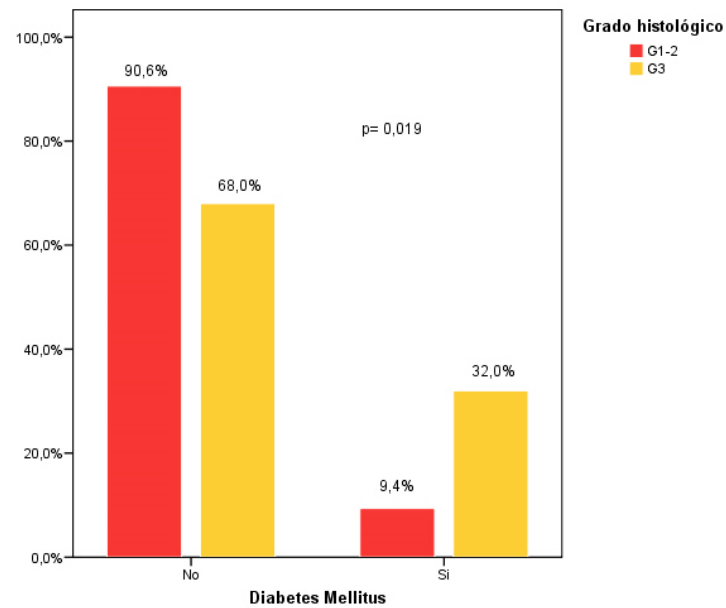


Figura 25. Diabetes mellitus según grado histológico.

Aunque la proporción de infiltración profunda en miometrio y enfermedad extrauterina sea mayor en los tumores de alto grado histológico no alcanza significación estadística (Figura 26).

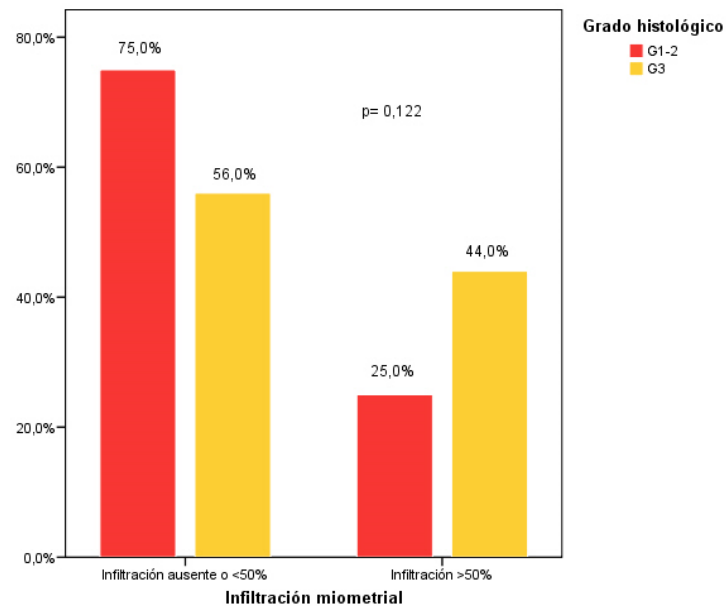


Figura 26. Infiltración miometrial según grado histológico.

4.3.3. Infiltración miometrial.

Los tumores con infiltración miometrial mayor del 50% tienen un mayor porcentaje de niveles de ca-125 mayor o igual a 35 U/ml, de manera significativa (Figura 27). Para el resto de las características de las pacientes no se encuentran asociaciones significativas.

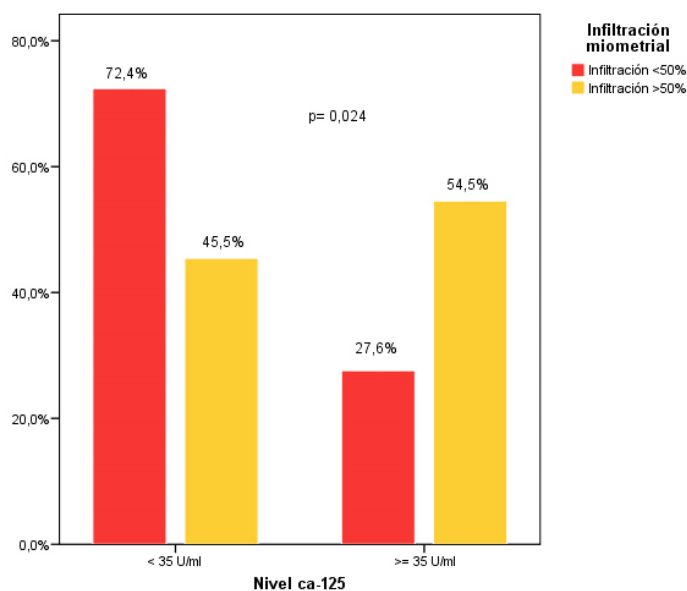


Figura 27. Nivel de ca-125 según infiltración miometrial.

4.3.4. Enfermedad extrauterina.

Las mujeres que presentan tumores con enfermedad extrauterina (estadios II o mayores) tienen más frecuentemente el nivel de ca-125 mayor o igual a 35 U/ml (Figura 28). No se observan asociaciones relevantes en el resto de características de la paciente.

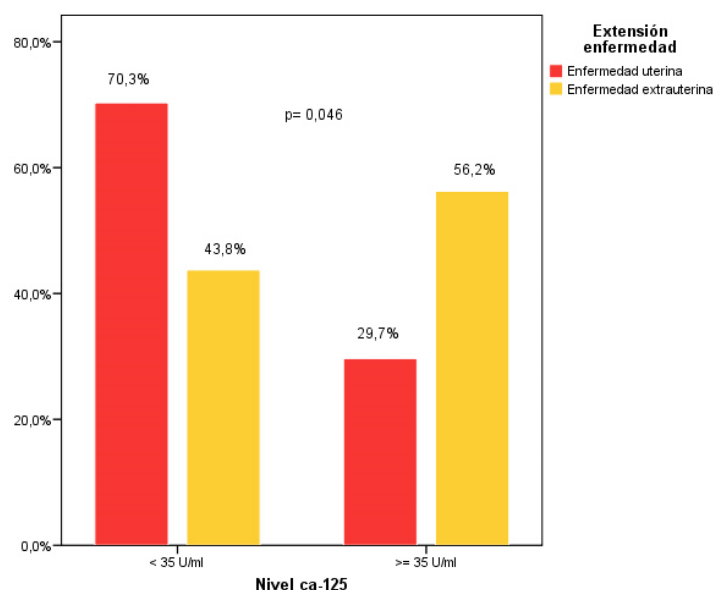


Figura 28. Nivel de ca-125 según extensión de la enfermedad.

En los tumores con estado de invasión linfovascular conocido (26 casos), se comprueba una asociación significativa entre presencia de ILV y enfermedad extrauterina. En la Figura 29 se observa cómo no existe ningún caso de enfermedad extrauterina sin invasión linfovascular ($p= 0,01$, estadístico exacto de Fisher).

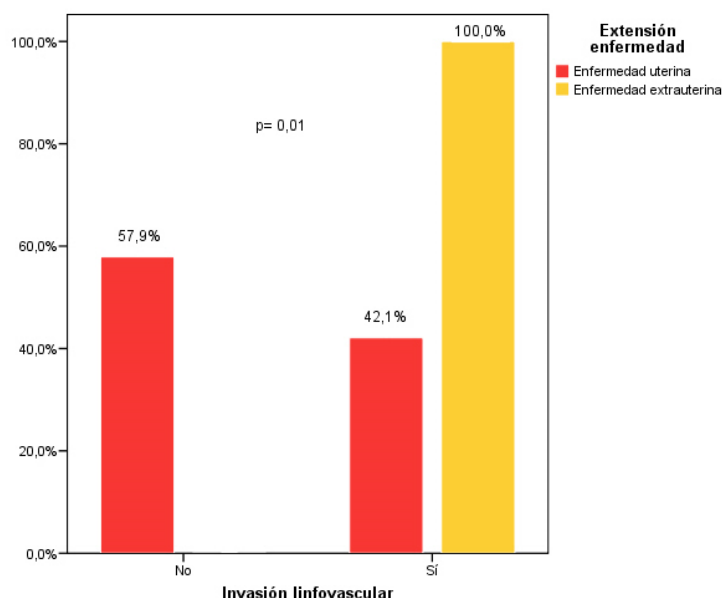


Figura 29. Invasión linfovascular según extensión de la enfermedad.

4.3.5. Enfermedad ganglionar.

Se encuentra asociación significativa entre la existencia de metástasis ganglionar y un nivel elevado de marcador tumoral ca-125 ($p= 0,043$, estadístico de Fisher)(Figura 30).

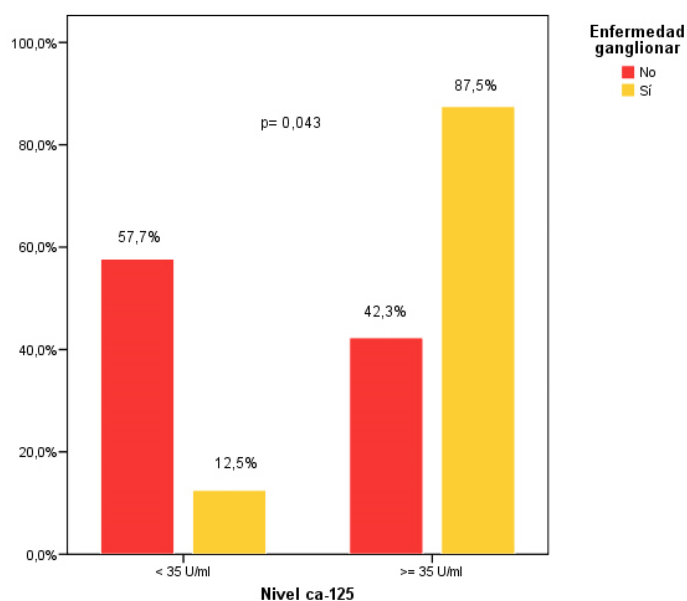


Figura 30. Nivel de ca-125 según enfermedad ganglionar.

Del mismo modo se encuentran asociaciones con significación estadística entre la afectación ganglionar y la infiltración mayor del 50% del miometrio ($p = 0,004$, estadístico exacto de Fisher)(Figura 31) y los tumores con histología no endometrioide ($p = 0,022$, estadístico exacto de Fisher)(Figura 32).

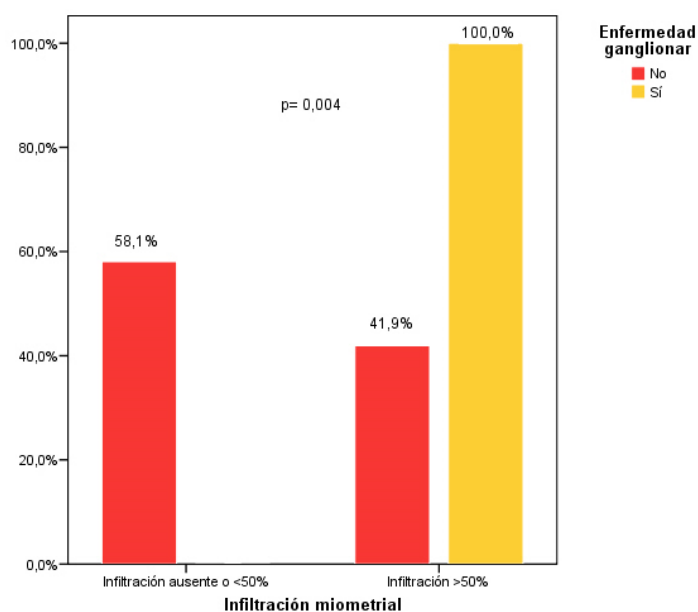


Figura 31. Infiltración miometrial según enfermedad ganglionar.

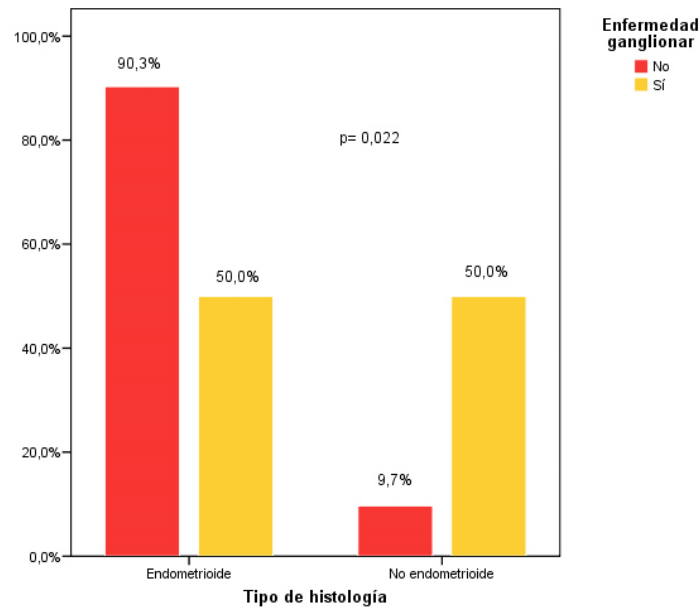


Figura 32. Tipo de histología según enfermedad ganglionar.

4.4. Análisis de las variables ecográficas.

Antes de comenzar el análisis estadístico de las variables ecográficas se comprueba la normalidad o no de las variables cuantitativas. Siguen una curva normal las variables de grosor endometrial, media del grosor miometrial e IF. En cambio, los datos no siguen una curva normal en las variables siguientes: volumen tumoral, IV e IVF. La variable IF se maneja aún así de manera no paramétrica, al igual que el resto de las variables 3D-PDA, siendo esta valoración más restrictiva que la de las pruebas paramétricas.

4.4.1. Análisis del grosor endometrial y miometrial.

El grosor endometrial y miometrial se miden en el corte sagital en la ecografía bidimensional. Se calcula la media del grosor del miometrio con los valores obtenidos al medir las paredes anterior y posterior uterinas.

Sólo existen diferencias significativas de la media de grosor miometrial en el parámetro menopausia. Las pacientes premenopáusicas presentan un grosor del mismo significativamente mayor al de las mujeres postmenopáusicas (13,63 mm frente a 8,57 mm, IC

95%: 1,71 a 8,41). No se han encontrado diferencias significativas en el grosor endometrial y en la media del miometrial en el resto de las variables demográficas (ver Tabla 9).

Tampoco se demuestra que las medias del grosor endometrial y del miometrial difieran entre los 5 grupos de la clasificación del IMC, ni con la variable dicotomizada como peso normal y sobrepeso-obesidad.

Tabla 9. Grosor endometrial y media de grosor miometrial según variables demográficas.

	Grosor endometrial		Media grosor miometrial	
	mm*	p†	mm*	p†
Menopausia		0,102		0,006
No	25,73 ±12,76		13,63 ±5,92	
Sí	20,69 ±10,35		8,57 ±3,51	
Paridad		0,152		0,420
No	24,83 ±11,82		8,68 ±5,0	
Sí	20,7 ±10,56		9,63 ±4,28	
HTA		0,475		0,262
No	20,77 ±12,43		9,93 ±4,02	
Sí	22,4 ±8,87		8,87 ±4,82	
DM		0,237		0,428
No	20,95 ±11,1		9,60 ±3,91	
Sí	24,71 ±9,13		8,57 ±6,63	
T. hormonal		0,954		0,739
No	20,95 ±10,88		9,50 ±4,6	
Sí	24,71 ±10,79		9,07 ±3,4	

* Datos expresados como media ±desviación típica.

† Prueba t de Student.

Entre los tumores endometrioides (n=74), se encuentran diferencias significativas entre los tumores G1 y G3, pero no entre éstos y G2, tanto para el grosor endometrial como para la media del miometrial. En la Tabla 10 se describen las medias \pm desviación estándar en cada grupo y en la Figura 33 se muestran las representaciones gráficas.

Tabla 10. Grosor endometrial y media del grosor miometrial según grado histológico en tumores endometrioides.

	Grosor endometrial (mm)	Media del grosor miometrial (mm)
G1	18,67 \pm 9,21	10,99 \pm 5,27
G2	22,68 \pm 11,12	8,27 \pm 3,33
G3	26,33 \pm 10,33	7,57 \pm 2,92

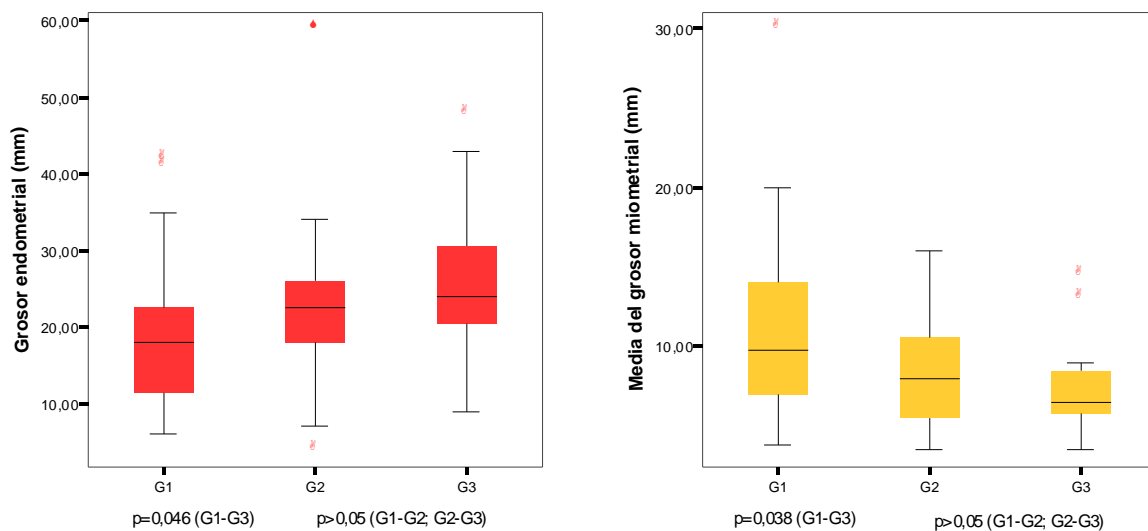


Figura 33. Grosor endometrial y media del grosor miometrial según grado histológico en tumores endometrioides.

El grosor endometrial es significativamente mayor en el grupo de mujeres con infiltración mayor del 50%, como se observa en la Figura 34. El grosor endometrial en las pacientes sin infiltración miometrial o menor del 50% fue 17,87 \pm 8,69 mm frente a 29,85 \pm 10,91 mm en el grupo con mayor infiltración. Del mismo modo, la media del grosor miometrial es menor en el grupo con infiltración profunda (10,48 \pm 4,54 mm frente a 7,06 \pm 3,04 mm) (Figura 34).

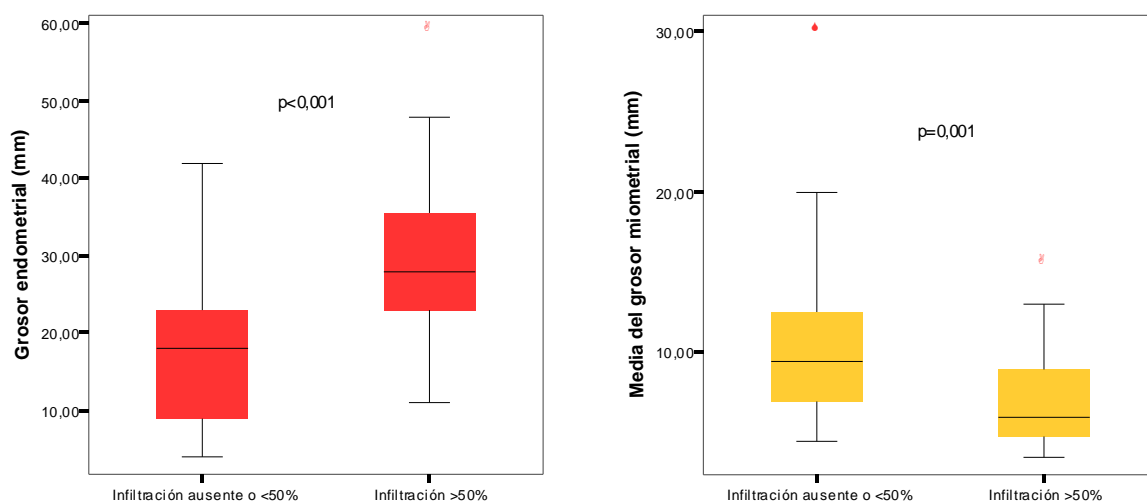


Figura 34. Grosor endometrial y media del grosor miometrial según infiltración miometrial.

Existe también una diferencia estadísticamente significativa entre los tumores de alto grado histológico y los de bajo y medio grado, en relación al grosor endometrial y media del grosor miometrial, como se puede observar en la Figura 35. En el primer caso, la media de grosor endometrial es de $27,4 \pm 10,4$ mm en el grupo G3 frente a $19,22 \pm 10,25$ mm en los tumores restantes. La media de grosor miometrial es menor en el grupo G3 ($7,56 \pm 2,75$ mm) que en G1-2 ($10,18 \pm 4,74$ mm).

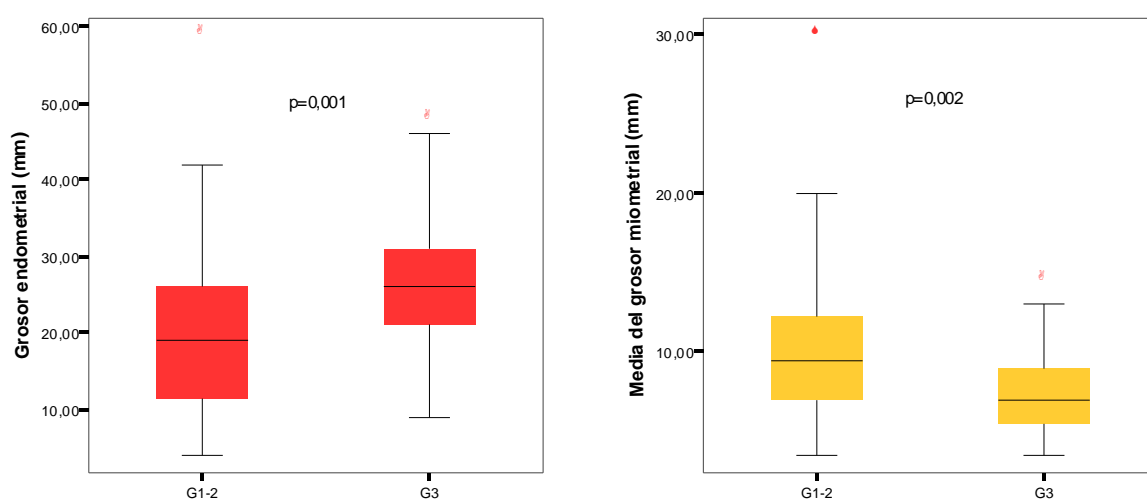


Figura 35. Grosor endometrial y media del grosor miometrial según grado histológico.

Al considerar los tumores en estadio I frente a los tumores en estadio II o mayor, se observa un grosor endometrial mayor en el grupo con estadios más avanzados. En los casos de enfermedad limitada al cuerpo uterino el grosor endometrial es de $19,06 \pm 9,1$ mm, mientras que los tumores con extensión a cérvix o extrauterina presentan un grosor de $31,94 \pm 11,8$ mm. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,001$). No existen diferencias significativas en el caso de la media del grosor miometrial ($p = 0,353$). En los tumores con enfermedad exclusiva en cuerpo uterino la media del grosor miometrial es $9,64 \pm 4,47$ mm y en tumores con estadio II o mayor es $8,56 \pm 4,2$ mm (Figura 36).

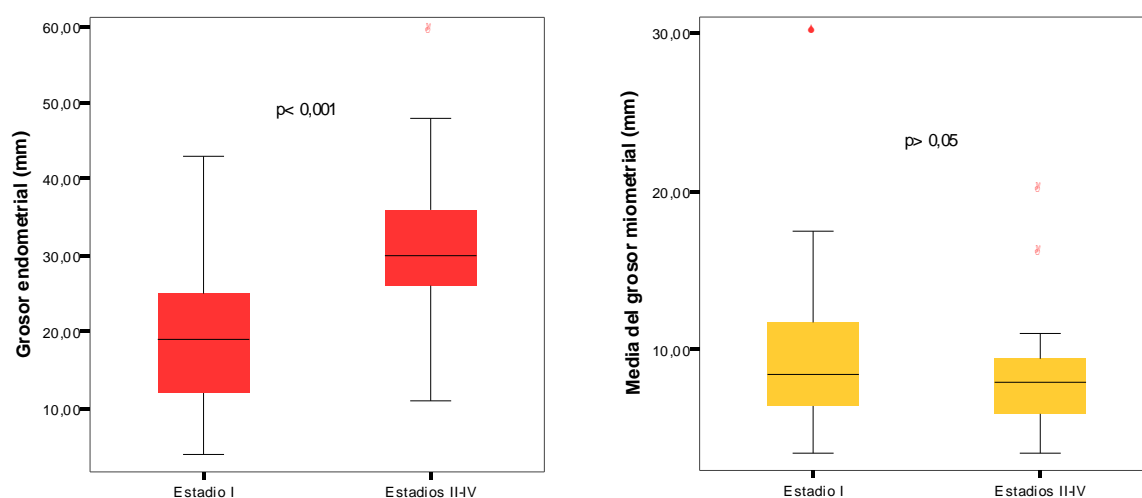


Figura 36. Grosor endometrial y media del grosor miometrial según extensión de la enfermedad.

En el grupo de 26 mujeres con datos conocidos sobre invasión linfovascular (IVL), el grosor endometrial es mayor en el grupo con IVL (28 mm (15) frente a 22 mm (17)), pero sin ser estas diferencias significativas ($p = 0,069$; test de U de Mann-Whitney). La media del grosor miometrial es similar en ambos grupos (7 mm (4) con IVL frente a 6,5 mm (3) en grupo sin IVL; $p = 0,76$; test de U de Mann-Whitney).

Las pacientes con estado ganglionar conocido ($n = 39$) presentan un grosor endometrial mayor si existe metástasis ganglionar (35,5 mm (19) frente a 25 mm (13,25); $p = 0,015$; test de U de Mann-Whitney). Las diferencias no fueron significativas en relación a la media del grosor miometrial (8,25 mm (3,75) con afectación y 8 mm (4,75) sin afectación ganglionar; $p = 0,875$; test de U de Mann-Whitney).

El grosor endometrial es mayor cuando se obtiene un valor de ca-125 mayor de 35 ($28,21 \pm 9,8$ mm frente a $17,71 \pm 9,87$ mm; $p < 0,001$), pero no existen diferencias significativas

en cuanto a media del grosor miometrial entre un valor de ca-125 elevado ($8,68 \pm 3,54$ mm) y normal ($9,54 \pm 4,04$ mm) (Figura 37).

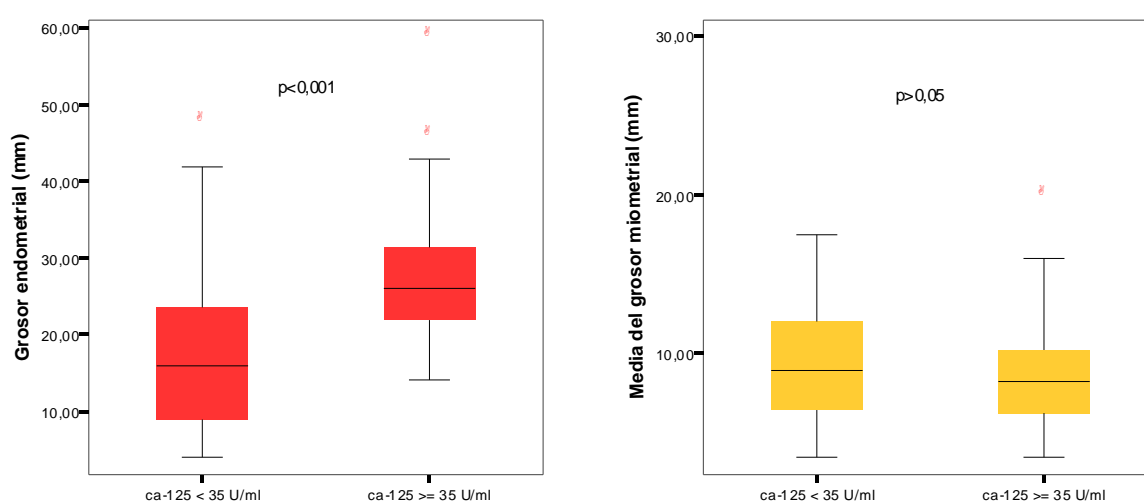


Figura 37. Grosor endometrial y media del grosor miometrial según nivel de ca-125.

4.4.2. Análisis del volumen endometrial.

El grado de concordancia entre las dos medidas del volumen endometrial obtenido en las dos capturas de cada paciente presenta un valor para el ICC de 0,995 (IC 95%: 0,993-0,997), por lo que se utiliza el valor del primer volumen obtenido.

Como se ve en la Tabla 11, sólo existen diferencias significativas en cuanto a estado menopáusico, siendo mayor el volumen endometrial en las mujeres premenopáusicas. Respecto al resto de los parámetros no se obtienen diferencias significativas.

La clasificación del IMC no influye de manera significativa en el volumen endometrial ($p=0,138$). No se detectan diferencias al dicotomizar la variable como peso normal y sobrepeso-obesidad.

Tabla 11. Volumen endometrial según variables demográficas.

	Volumen endometrial	
	ml*	p†
Menopausia		0,032
No	20,06 (13,54)	
Sí	10,98 (17,71)	
Paridad		0,196
No	14,64 (12,92)	
Sí	11,78 (18,8)	
HTA		0,156
No	10,98 (17,25)	
Sí	15,69 (17,45)	
DM		0,186
No	12,34 (18,06)	
Sí	15,14 (22,84)	
T. hormonal		0,538
No	12,34 (17,58)	
Sí	13,96 (22,14)	

* Datos expresados como mediana (amplitud intercuartil).

† Prueba U de Mann-Whitney.

Tampoco el grado histológico en el grupo de tumores endometrioides (n=74) afecta al volumen tumoral de manera significativa (p=0,146)(Tabla 12 y Figura 38).

Tabla 12. Volumen endometrial según grado histológico en tumores endometrioides.

	Volumen endometrial (ml)
G1	9,84 (16,75)
G2	12,99 (14,27)
G3	14,64 (28,08)

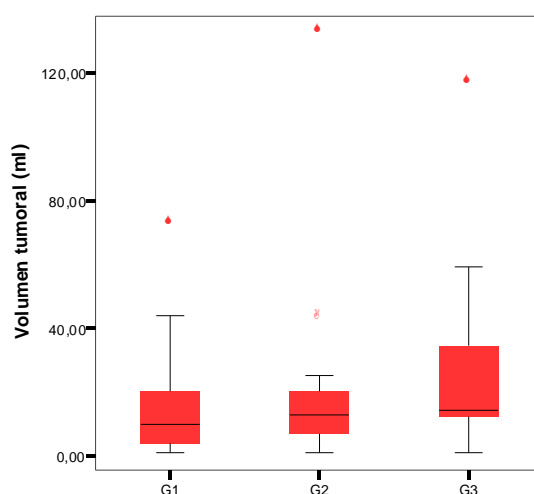


Figura 38. Volumen endometrial según grado histológico en tumores endometrioides.

El volumen endometrial es significativamente mayor en los casos con tumores que infiltran más del 50% del miometrio. El volumen tumoral es de 9,44 ml (16,09) si el tumor no infiltra o lo hace menos del 50% y 23,84 ml (28,7) en el caso contrario (Figura 39).

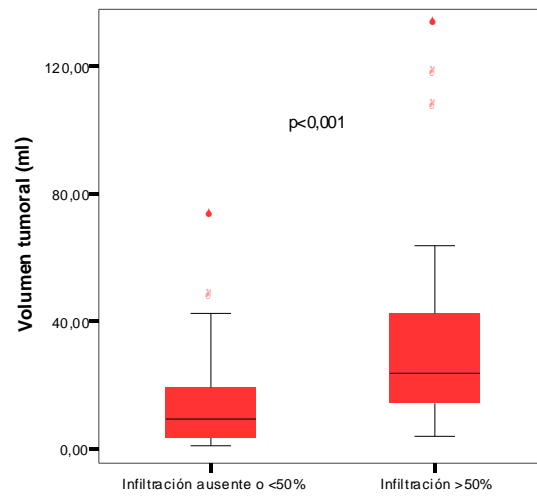


Figura 39. Volumen endometrial según infiltración miometrial.

Se comprueban diferencias estadísticamente significativas en el volumen endometrial entre los tumores de alto grado y los de bajo-medio grado, como se observa en la Figura 40. El volumen tumoral es mayor en los casos con grado histológico 3 que los tumores grado 1 ó 2 (20,86 ml (28,37) frente a 9,44 ml (16,19)).

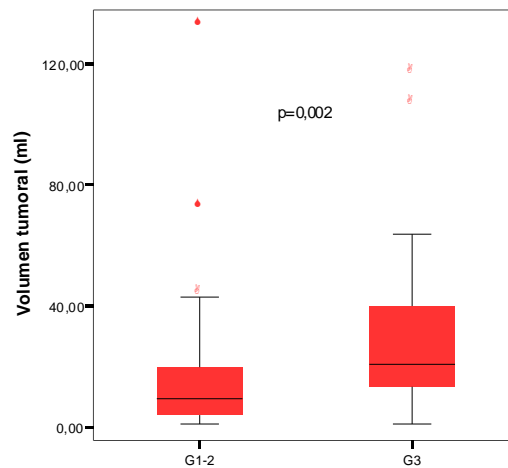


Figura 40. Volumen endometrial según grado histológico.

Los tumores que presentan afectación más allá del cuerpo uterino tienen un volumen tumoral estadísticamente superior a aquellos de estadio I. Cuando el tumor está limitado al

cuerpo uterino el volumen endometrial es de 11,76 ml (15,5), mientras que en los tumores con estadio II o mayor es 30,22 ml (38,23) (Figura 41).

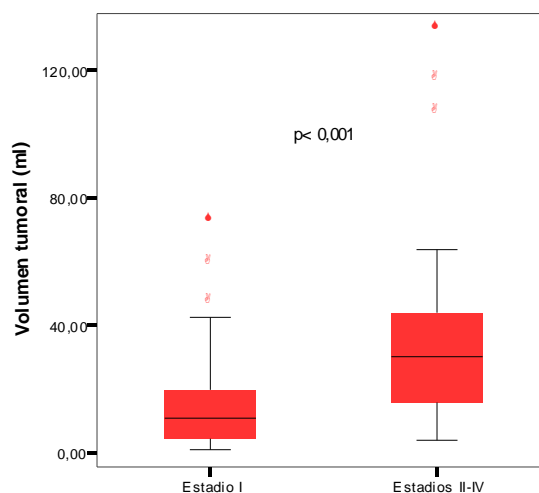


Figura 41. Volumen endometrial según extensión de la enfermedad.

En el subgrupo de mujeres con datos conocidos sobre IVL, no se demuestran diferencias significativas en el volumen tumoral entre tumores con y sin infiltración linfovascular ($p=0,061$). La mediana y la amplitud intercuartil en el grupo sin IVL es 17,25 ml (18,57) mientras que es 22,74 ml (29,07) en el grupo con IVL.

El volumen endometrial es mayor en el grupo en el que se detecta malignidad en los ganglios examinados que en el grupo con ganglios no afectados ($p=0,01$). El volumen tumoral es mayor en el caso de metástasis ganglionar: 41,35 ml (69,19) frente a 19,46 ml (27,63) respectivamente.

En aquellos tumores con un valor de ca-125 elevado (≥ 35 U/ml) el volumen endometrial es significativamente mayor que en los casos con este marcador tumoral normal: 20,25 ml (23,44) frente a 8,97 ml (11,92) respectivamente (Figura 42).

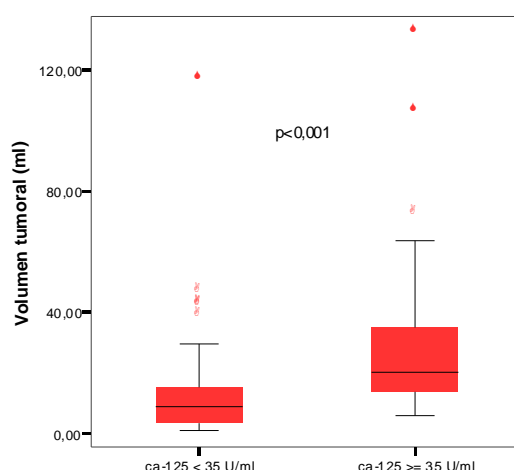


Figura 42. Volumen endometrial según nivel de ca-125.

Puesto que existen diferencias en el volumen endometrial según el estado menopáusico se realiza un análisis independiente para cada grupo. Los resultados se exponen en la Tabla 13. En el grupo de pacientes postmenopáusicas, persisten las diferencias detectadas previamente en cuanto a infiltración miometrial, grado histológico, metástasis ganglionar y niveles de ca-125. En las pacientes premenopáusicas sólo existen diferencias significativas en el volumen endometrial según el valor del marcador ca-125.

Al igual que en el análisis conjunto, el volumen endometrial no presenta diferencias en cuanto al grado histológico de los tumores de tipo endometriode en las pacientes con menopausia ($p=0,15$) ni en las premenopáusicas ($p=0,296$).

Tabla 13. Análisis del volumen endometrial según estado menopáusico.

	Volumen endometrial			
	Menopausia		No menopausia	
	ml	p	ml	p
Infiltración miometrial		<0,001		0,28
Ausente o <50%	21,46 (19,34)		15,13 (9,81)	
>50%	29,37 (43,1)		71,24 (116,7)	

Grado histológico		0,002		0,233
G1-2	18,86 (18,9)		26,23 (12,7)	
G3	22,74 (48,93)		39,68 (103,8)	
IVL		0,079		--*
No	18,86 (20,71)		--	
Sí	26,15 (48,93)		20,1 (103,8)	
Metástasis ganglionar		0,026		0,222
No	19,52 (15,2)		20,1 (27,21)	
Sí	85,04 (42,9)		78,92 (107)	
ca-125		p<0,001		0,022
<35 U/ml	20,8 (19,04)		12,99 (3,37)	
≥35 U/ml	30,03 (57,8)		23,89 (42,6)	

*No se posible realizar la prueba de Mann-Whitney en grupos vacíos.

4.4.3. Relación entre el grosor endometrial y volumen endometrial. Análisis comparativo de las curvas ROC.

El grosor del endometrio presenta una buena correlación lineal con el volumen endometrial. El coeficiente de correlación de Pearson es de $r=0,865$ ($p<0,001$). Esta correlación se puede observar de manera gráfica en la Figura 43.

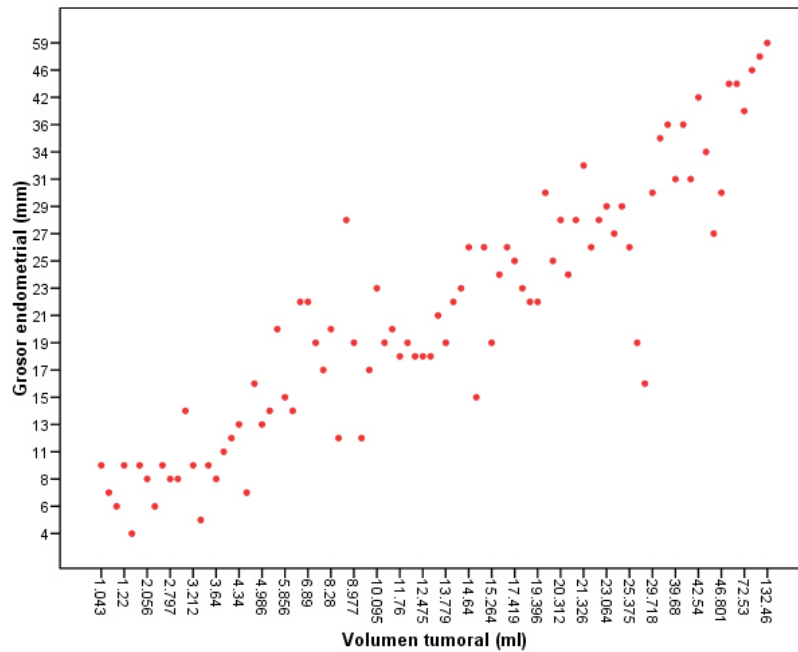


Figura 43. Correlación entre las variables grosor endometrial y volumen tumoral.

En las siguientes figuras se observan las curvas ROC de grosor endometrial y volumen tumoral para las variables infiltración miometrial profunda, alto grado histológico y nivel elevado del marcador tumoral ca-125, en las que en los apartados anteriores se han demostrado diferencias estadísticas significativas.

En la Figura 44, la curva ROC hace referencia a la infiltración miometrial mayor del 50%, tanto para el grosor endometrial (trazo rojo) como el volumen tumoral (trazo amarillo).

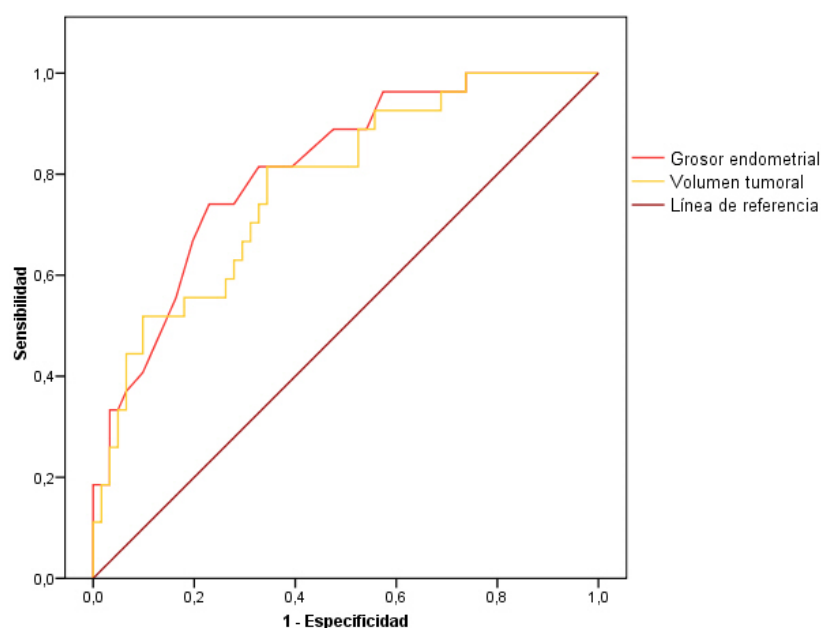


Figura 44. Curva ROC para detección de infiltración miometrial profunda.

El área bajo la curva es similar para el diagnóstico de infiltración mayor del 50% utilizando tanto el grosor endometrial como el volumen tumoral. La comparación de ambas curvas ROC no muestra diferencias significativas entre sí (Tabla 14).

Tabla 14. Área bajo la curva y comparación entre las curvas ROC para detección de infiltración miometrial profunda.

	AUC	IC (95%)	p
Grosor endometrial	0,811	0,717-0,906	0,175
Volumen tumoral	0,779	0,676-0,882	

En la Tabla 15 se muestran también algunos puntos de corte para la detección de infiltración miometrial profunda, destacando en rojo los que se consideran los mejores.

Tabla 15. Puntos de corte de la curva ROC para detección de infiltración miometrial profunda.

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Grosor endometrial (mm)	15,5 mm	96,3%	42,6%
	21,5 mm	81,5%	67,2%
	23,5 mm	74,1%	77%
	7,38 ml	92,6%	44,3%

Volumen endometrial (ml)	8,97 ml	85,2%	47,5%
	13,53 ml	81,5%	65,6%
	14,61 ml	74,1%	67,2%

Las curvas ROC del grosor del endometrio y volumen endometrial para la detección de los tumores de alto grado histológico se puede observar en la Figura 45.

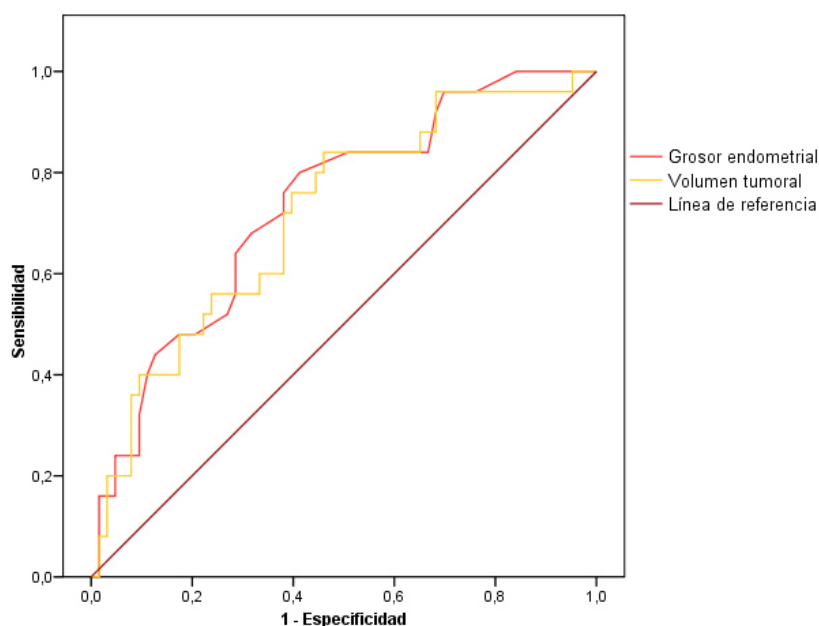


Figura 45. Curva ROC para detección de alto grado histológico (G3).

El valor del área bajo la curva es menor que en el caso previo, de diagnóstico de la infiltración miometrial profunda. No existen diferencias entre ambas AUC (Tabla 16).

Tabla 16. Área bajo la curva y comparación entre las curvas ROC para detección de alto grado histológico.

	AUC	IC (95%)	p
Grosor endometrial	0,734	0,621-0,848	0,357
Volumen tumoral	0,716	0,597-0,835	

Tabla 17. Puntos de corte de la curva ROC para detección de alto grado histológico.

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
--	----------------	--------------	---------------

Grosor endometrial (mm)	12,5 mm	96%	30,2%
	18,5 mm	84%	49,2%
	20,5 mm	76%	61,9%
Volumen endometrial (ml)	4,97 ml	96%	31,7%
	10,61 ml	84%	54%
	13,14 ml	76%	60,3%

En la Figura 46 se muestran las curvas ROC en cuanto a la enfermedad extendida más allá del cuerpo uterino, en la que se observa como las dos curvas son muy semejantes. Los valores del AUC y su comparación muestran que no existen diferencias significativas (Tabla 18).

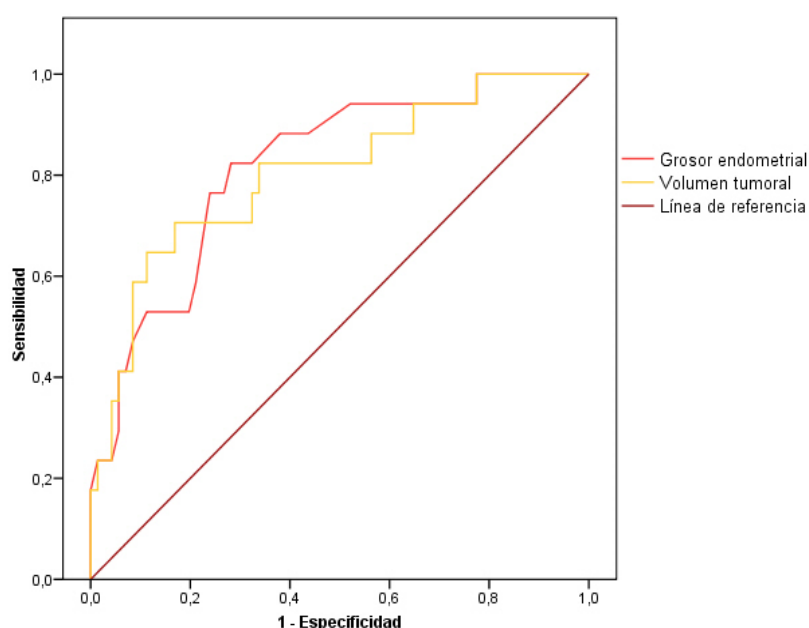


Figura 46. Curva ROC para detección de enfermedad en estadio avanzado.

Tabla 18. Área bajo la curva y comparación entre las curvas ROC para detección de enfermedad en estadio avanzado.

	AUC	IC (95%)	p
Grosor endometrial	0,817	0,707-0,928	0,618
Volumen tumoral	0,804	0,678-0,929	

Tabla 19. Puntos de corte de la curva ROC para detección de enfermedad en estadio avanzado.

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Grosor endometrial (mm)	18,5 mm	94,1%	47,9%
	23,5 mm	82,4%	71,8%
	25,5 mm	76,5%	76,1%
Volumen endometrial (ml)	8,97 ml	88,2%	43,7%
	15,16 ml	82,4%	66,2%
	21,8 ml	70,6%	83,1%

Del mismo modo a continuación se presentan las curvas ROC y la comparación entre ambas para la detección de los tumores con valores elevados de ca-125 (Figura 47 y Tabla 20). En este caso se aprecia que ambas curvas y el AUC son muy semejantes.

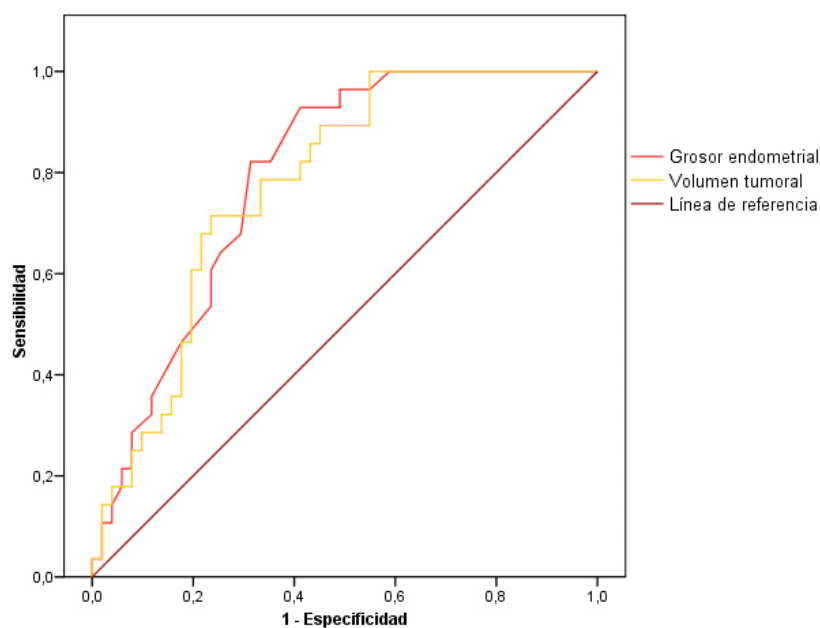


Figura 47. Curva ROC para detección de ca-125 ≥ 35 U/ml.

Tabla 20. Área bajo la curva y comparación entre las curvas ROC para detección de ca-125 ≥ 35 U/ml.

	AUC	IC (95%)	p
Grosor endometrial	0,792	0,695-0,889	0,589
Volumen tumoral	0,777	0,676-0,878	

Tabla 21. Puntos de corte de la curva ROC para detección de ca-125 ≥ 35 U/ml.

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Grosor endometrial (mm)	16,5 mm	96,4%	51%
	21,5 mm	82,1%	68,6%
	22,5 mm	67,9%	70,6%
Volumen endometrial (ml)	6,42 ml	96,4%	45,1%
	9,34 ml	89,3%	54,9%
	13,53 ml	78,6%	66,7%

4.4.4. Análisis de los índices de vascularización 3D-PD.

El grado de acuerdo entre las dos mediciones de cada uno de los índices de vascularización se presenta en la Tabla 22. Los ICC de IV e IVF presentan muy buenos valores. Sin embargo el ICC de IF es inferior, por lo que se utilizarán los dos valores obtenidos para IF en el análisis estadístico que se realiza.

Tabla 22. Coeficientes de correlación intraclase de los índices de vascularización.

Variable	ICC	Intervalo de confianza (95%)	p
IV	0,959	0,937-0,973	<0,001
IF	0,790	0,696-0,858	<0,001
IVF	0,963	0,943-0,976	<0,001

Se muestra también a continuación una gráfica que relaciona la media de los índices de flujo obtenidos con la diferencia entre estos dos valores (Figura 48).

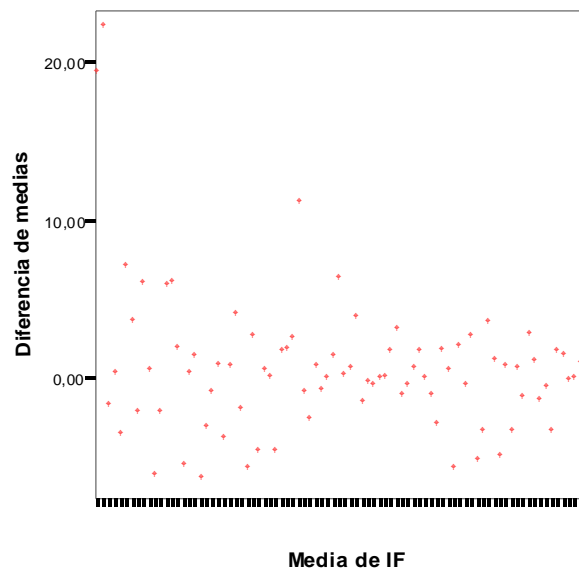


Figura 48. Relación entre la diferencia de medias y la media de IF.

El estudio de los índices de vascularización y las características demográficas de las pacientes no muestra diferencias significativas, en el caso de IV e IVF (Tabla 23). Los datos del IF de flujo se muestran aparte en la Tabla 24. Hay que destacar el caso de la nuliparidad. Para este parámetro existen diferencias significativas en el grupo de IF 2, pero no en IF 1. Los valores de IF 2 son mayores en las mujeres nulíparas frente a las que han tenido hijos ($p=0,021$). Al analizar estas diferencias con la media de ambos valores de IF se mantiene la diferencia significativa ($p=0,047$), siendo el valor de la media de IF en el grupo de la nuliparidad de 35,04 (8,3) y en el grupo de paridad de 31,2 (8,24).

Tabla 23. Índices de vascularización 3D-PD (IV e IVF) según variables demográficas.

	IV		IVF	
	%	p		p
Menopausia		0,141		0,16
No	7,1 (22,6)		2,2 (8,56)	
Sí	4,6 (8,46)		1,56 (3,05)	

Paridad		0,064		0,056
No	7,84 (8,22)		2,48 (3,15)	
Sí	4,67 (8,84)		1,47 (3,07)	
HTA		0,168		0,173
No	5,71 (11,9)		1,77 (4,79)	
Sí	4,34 (8,14)		1,44 (2,61)	
DM		0,268		0,264
No	4,67 (8,52)		1,55 (3,1)	
Sí	6,82 (14)		2,32 (5,6)	
T. hormonal		0,431		0,505
No	4,67 (8,9)		1,57 (3,25)	
Sí	6,21 (11,58)		1,9 (4,3)	

Tabla 24. Índice de flujo 1 y 2 según variables demográficas.

	IF 1		IF 2	
		p		p
Menopausia		0,694		0,292
No	31,03 (9,97)		32,18 (9,73)	
Sí	32,73 (8,15)		32,02 (7,94)	
Paridad		0,088		0,021
No	34,52 (9,27)		34,61 (9,34)	
Sí	31,52 (7,72)		31,2 (7,33)	
HTA		0,318		0,373
No	33,1 (7,97)		33 (9,63)	
Sí	31,06 (8,57)		31 (7,91)	
DM		0,193		0,094
No	31,75 (7,7)		31,46 (7,63)	
Sí	34,12 (11,82)		34,68 (9,51)	
T. hormonal		0,918		0,810

No	32,6 (8,36)		32,11 (8,29)	
Sí	31,14 (6,85)		31,85 (4,8)	

Al analizar los índices de vascularización 3D en relación al IMC no se detectan diferencias significativas entre los diferentes grupos de la clasificación ni entre las variables dicotomizadas normopeso y sobrepeso-obesidad.

En la Tabla 25, se presentan los datos del índice de vascularización relacionados con las características tumorales. Se obtienen diferencias significativas en los parámetros de grado histológico en los tumores endometrioides y grado histológico (incluyendo todos los casos). En ambos casos, a mayor grado histológico el valor de IV es más alto, como se observa en las Figura 49 y Figura 50.

Tabla 25. IV según características tumorales.

	IV	
	%	p
Grado histológico (tumores endometrioides)		0,002
G1	4,6 (8,47)	
G2	4,69 (7,72)	
G3	12,39 (13,83)	
Infiltración miometrial		0,145
Ausente o <50%	4,6 (8,26)	
≥50%	7,39 (9,93)	
Grado histológico		0,001
G1-2	4,19 (8,11)	

G3	9,19 (15,55)	
Extensión de la enfermedad		0,661
Local (estadio I)	4,92 (9,42)	
Avanzada (estadio \geq II)	5,01 (8,42)	
Invasión linfovascular		0,551
No	4,54 (9,28)	
Sí	9,24 (9,2)	
Metástasis ganglionar		0,694
No	9,21 (14,85)	
Sí	7,45 (9,82)	
ca-125		0,093
<35 U/ml	4,19 (6,23)	
\geq 35 U/ml	7,25 (10,63)	

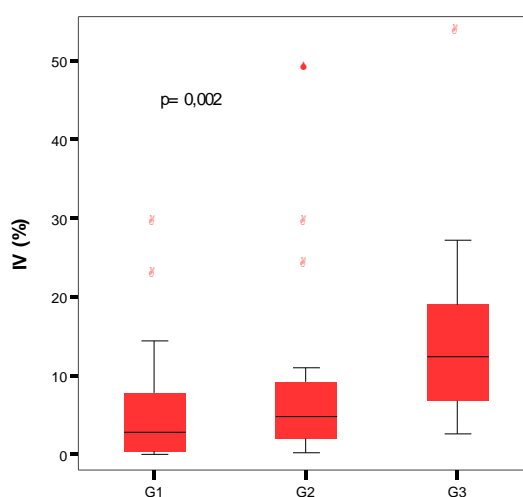


Figura 49. IV según el grado histológico en tumores endometrioides.

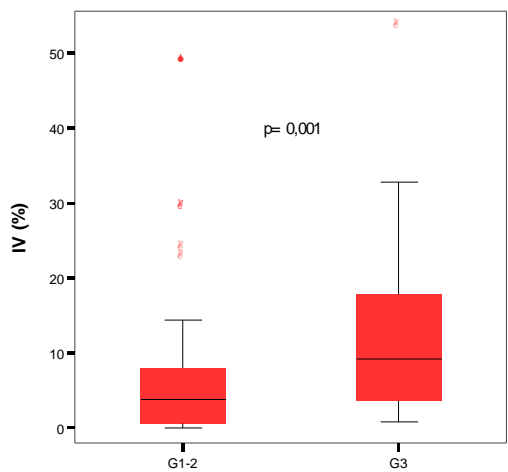


Figura 50. IV según el grado histológico.

En la Figura 51 se observa la escasa vascularización de un tumor G1, mientras que en la Figura 52 se presenta un ejemplo de mayor vascularización en un tumor G3.

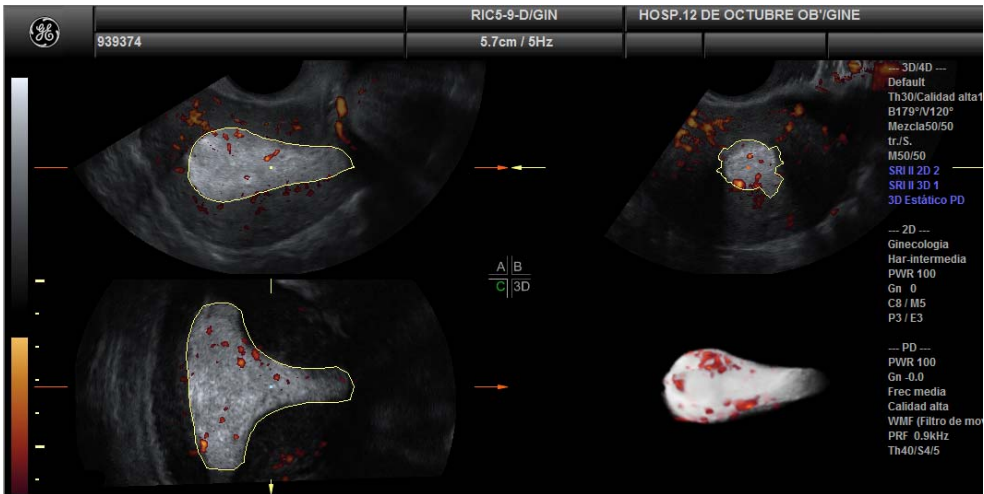


Figura 51. Vascularización en un tumor endometrioid G1.

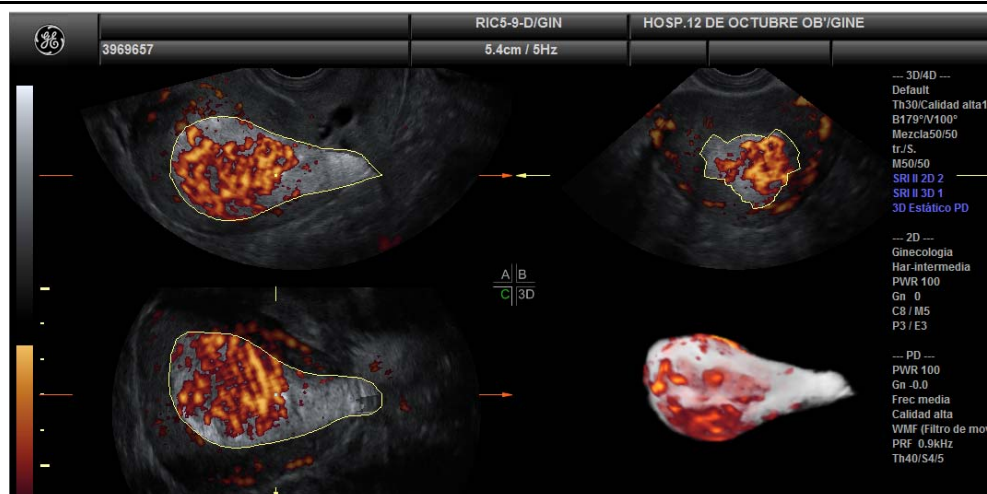


Figura 52. Vascularización en un tumor endometroide G3.

En el resto de las variables, el valor de IV es mayor si la infiltración miometrial es profunda, existe invasión linfovascular o un nivel elevado de ca-125, aunque las diferencias no son significativas. Sin embargo, en aquellas mujeres con metástasis ganglionar la tendencia es de sentido contrario.

La curva ROC del IV para la detección de infiltración miometrial profunda se observa en la Figura 53. El área bajo la curva es de 0,598 (IC 95%: 0,471-0,725). El intervalo de confianza incluye por tanto el AUC 0,5 que representa la prueba sin valor diagnóstico.

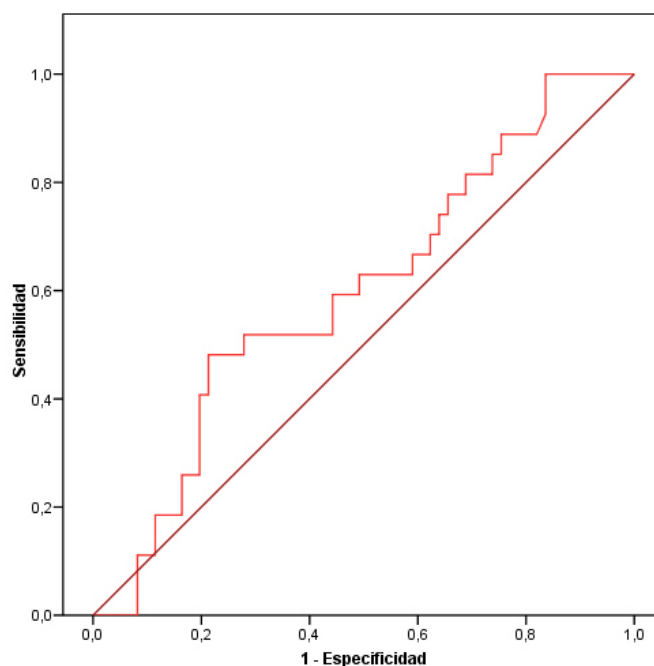


Figura 53. Curva ROC del IV para detección de infiltración miometrial profunda.

La curva ROC para detección de grado histológico alto (G3) presenta un área bajo la curva de 0,724 con un intervalo de confianza que no incluye el valor de 0,5 (IC 95%: 0,613-0,834) (Figura 54).

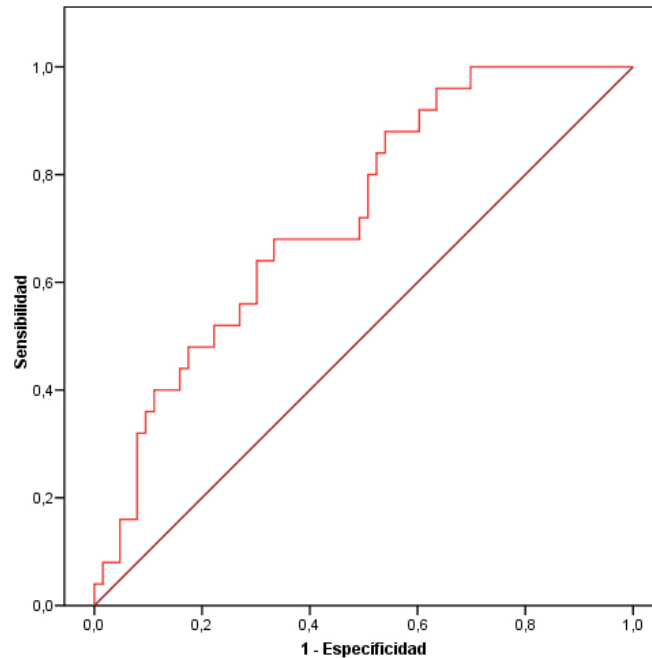


Figura 54. Curva ROC del IV para detección de alto grado histológico (G3).

Tabla 26. Puntos de corte de la curva ROC de IV para detección de alto grado histológico.

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Índice de vascularización (IV)	3,115	80%	49,2%
	5,643	68%	66,7%
	7,25	56%	73%

Las dos siguientes curvas (diagnóstico de enfermedad mayor a estadio II y valor de ca-125 ≥ 35 U/ml) presentan valores del AUC bajos. En el primer caso el AUC es de 0,534 (IC 95%: 0,391-0,677) (Figura 55) y en el segundo caso 0,615 (IC 95%: 0,482-0,747) (Figura 56).

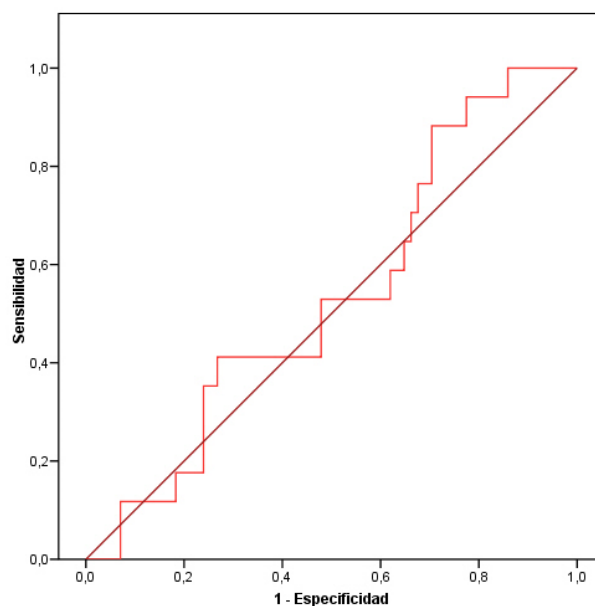


Figura 55. Curva ROC del IV para detección de enfermedad avanzada (estadio II o mayor).

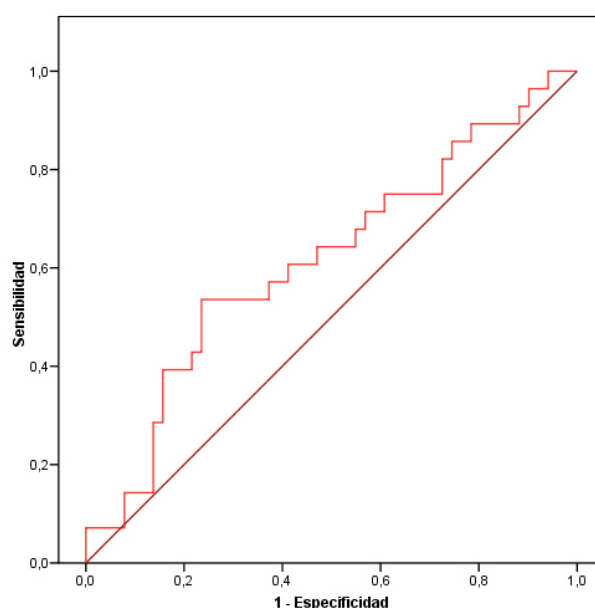


Figura 56. Curva ROC del IV para detección de ca-125 ≥ 35 U/ml.

Del mismo modo se valoran los dos parámetros del índice de flujo. Como se puede observar en la Tabla 27, los resultados son similares a los del índice de vascularización.

Tabla 27. IF 1 e IF 2 según características tumorales.

	IF 1		IF 2	
		p		p
Grado histológico		0,009		0,034

(tumores endometrioides)				
G1	30,75 (8,61)		30,64 (9,38)	
G2	32,08 (5,96)		31,94 (8,48)	
G3	35,28 (5,7)		34,93 (4,62)	
Infiltración miometrial		0,272		0,266
Ausente o <50%	31,96 (8,59)		31,16 (9,03)	
≥50%	33,12 (7,44)		33,6 (7,63)	
Grado histológico		<0,001		0,006
G1-2	30,98 (7,81)		30,81 (7,87)	
G3	35,68 (7,23)		34,93 (8,76)	
Extensión de la enfermedad		0,747		0,326
Local (estadio I)	32,47 (8,4)		31,24 (8,1)	
Avanzada (estadio ≥II)	31,08 (7,09)		32,4 (10,09)	
Invasión linfovascular		0,169		0,169
No	36,52 (6,61)		34,93 (4,47)	
Sí	32,47 (7,01)		30,81 (10,85)	
Metástasis ganglionar		0,943		0,616
No	34,52 (7,22)		33,87 (7,2)	
Sí	34,58 (10,39)		34,89 (7,55)	
ca-125		0,087		0,019
<35 U/ml	31,5 (7,21)		29,97 (9,6)	
≥35 U/ml	33,67 (11,13)		34,52 (7,79)	

Se demuestran diferencias significativas entre los tumores de bajo y alto grado histológico globalmente y también dentro del grupo de los tumores endometrioides (Figura 57 y Figura 58).

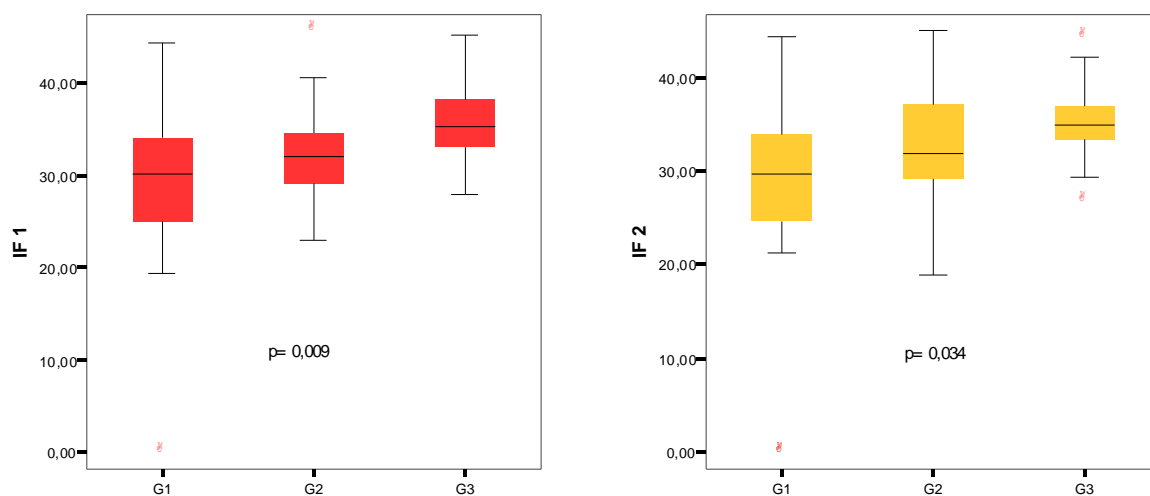


Figura 57. IF 1 e IF 2 según el grado histológico en tumores endometrioides.

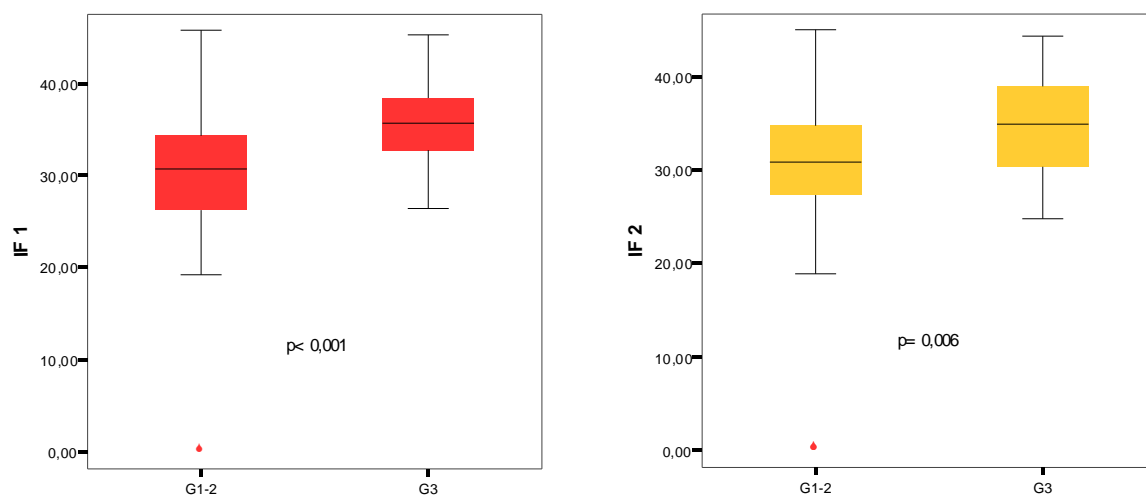


Figura 58. IF 1 e IF 2 según el grado histológico.

Todos los resultados son coincidentes entre las dos medidas de IF, salvo en el caso del valor de ca-125. El resultado solamente es estadísticamente significativo en el grupo de IF 2 ($p=0,019$), mientras que no lo es en IF 1 ($p=0,087$) (Figura 59).

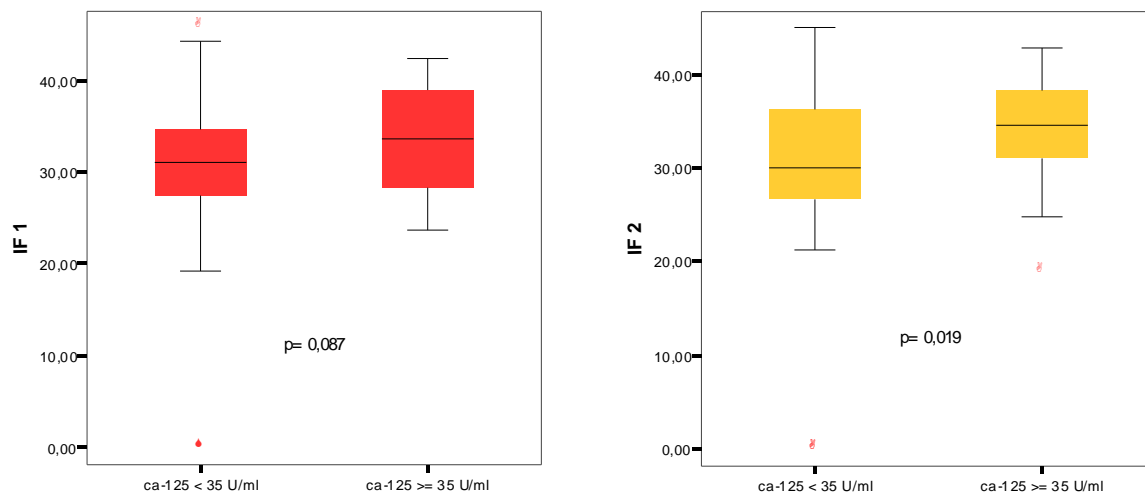


Figura 59. IF 1 e IF 2 según el nivel de ca-125.

En este caso de discrepancia, se realiza el análisis con el valor de la media de ambos valores de IF. De este modo se obtiene un valor de IF de 30,35 (9,24) si el ca-125 es menor de 35 U/ml y de 34,1 (8,68) si es mayor o igual de este valor umbral. Las diferencias no son significativas ($p=0,054$).

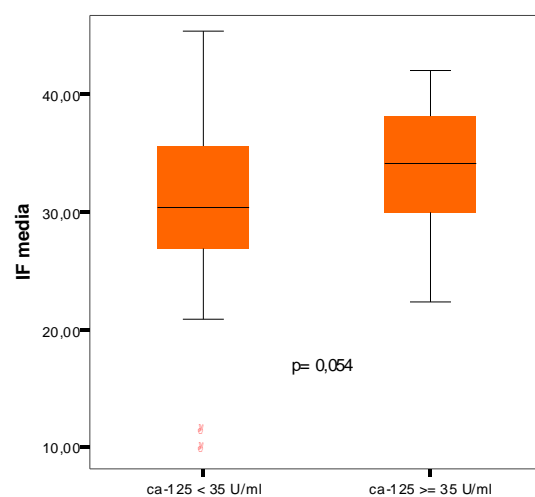


Figura 60. Valor de IF medio según el nivel de ca-125.

A continuación se exponen las curvas ROC para el valor diagnóstico de las variables IF según ciertas características tumorales. En la primera figura se presentan las curvas según la capacidad de diagnóstico de infiltración miometrial profunda para las variables IF 1 e IF 2. EL AUC de IF 1 es de 0,559 (IC 95%: 0,435-0,684) y el de IF 2 0,575 (IC 95%: 0,451-0,699). En ambos casos el AUC es bajo y no tiene significación estadística (Figura 61 y Tabla 28).

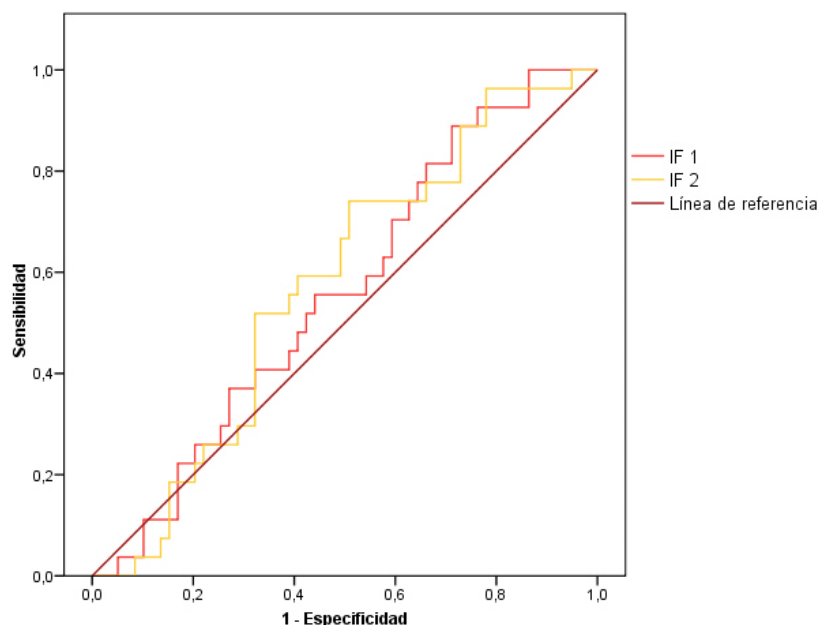


Figura 61. Curva ROC de IF 1 e IF2 para detección de infiltración miometrial profunda.

Tabla 28. Área bajo la curva e intervalos de confianza para detección de infiltración miometrial profunda.

	AUC	IC (95%)	p
IF 1	0,559	0,435-0,684	0,379
IF 2	0,575	0,451-0,699	0,266

Las curvas ROC respecto al poder de diagnóstico del grado histológico presentan mejores AUC. Para las dos variables IF 1 e IF 2 el intervalo de confianza no incluye el AUC 0,5 y por ello existe significación estadística (Figura 62 y Tabla 29).

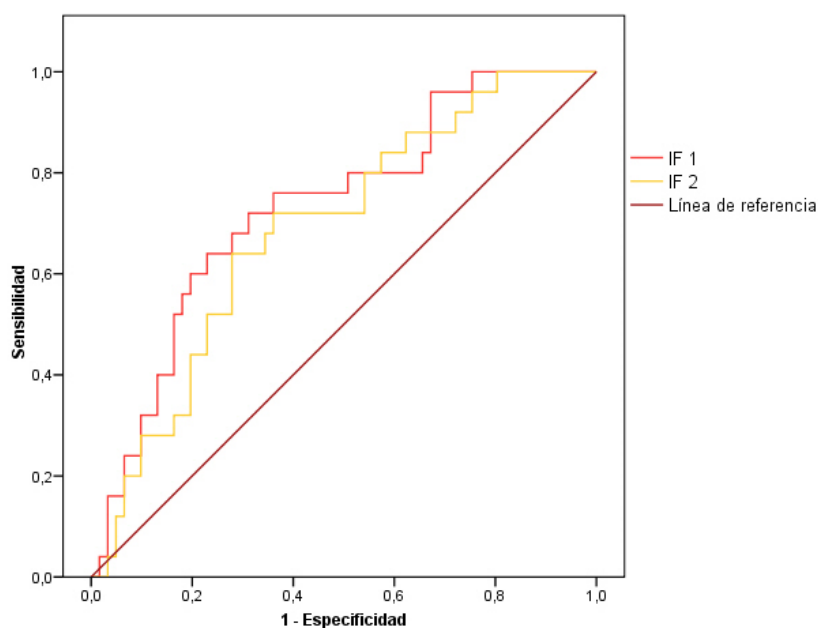


Figura 62. Curva ROC de IF 1 e IF2 para detección de alto grado histológico (G3).

Tabla 29. Área bajo la curva e intervalos de confianza para detección de alto grado histológico (G3).

	AUC	IC (95%)	p
IF 1	0,732	0,618-0,847	0,001
IF 2	0,689	0,571-0,808	0,006

Tabla 30. Puntos de corte de la curva ROC de IF 1 e IF 2 para detección de alto grado histológico.

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Índice de flujo 1 (IF 1)	30,845	80%	49,2%
	32,731	76%	63,9%
	34,615	64%	77%
Índice de flujo 2 (IF 2)	30,135	80%	45,9%
	32,356	72%	63,9%
	33,438	64%	72,1%

Los mismos datos se presentan a continuación respecto a la capacidad de determinar la presencia de enfermedad avanzada (Figura 63 y Tabla 31) y de valor de ca-125 elevado (Figura 64 y Tabla 32).

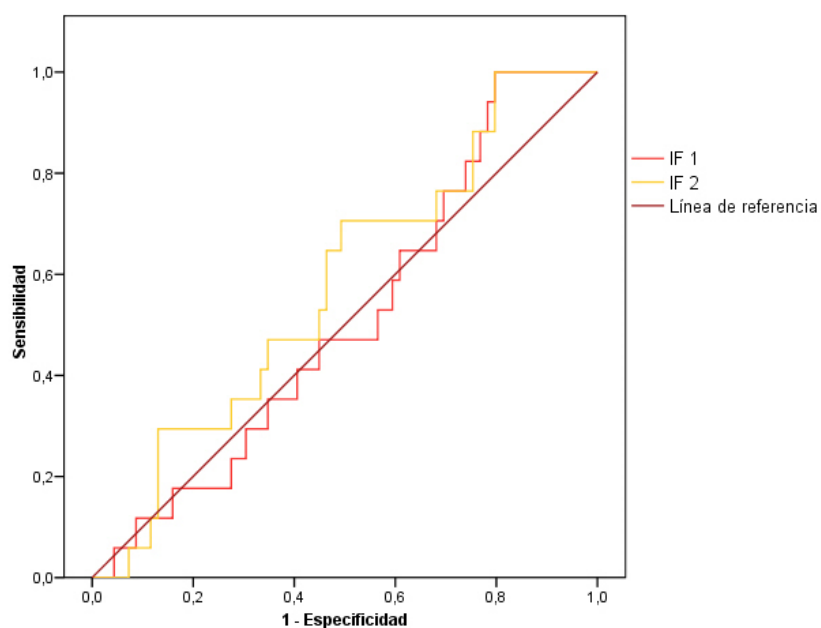


Figura 63. Curva ROC de IF 1 e IF2 para detección de enfermedad en estadio avanzado.

Tabla 31. Área bajo la curva e intervalos de confianza para detección de enfermedad en estadio avanzado.

	AUC	IC (95%)	p
IF 1	0,512	0,370-0,653	0,884
IF 2	0,577	0,435-0,720	0,326

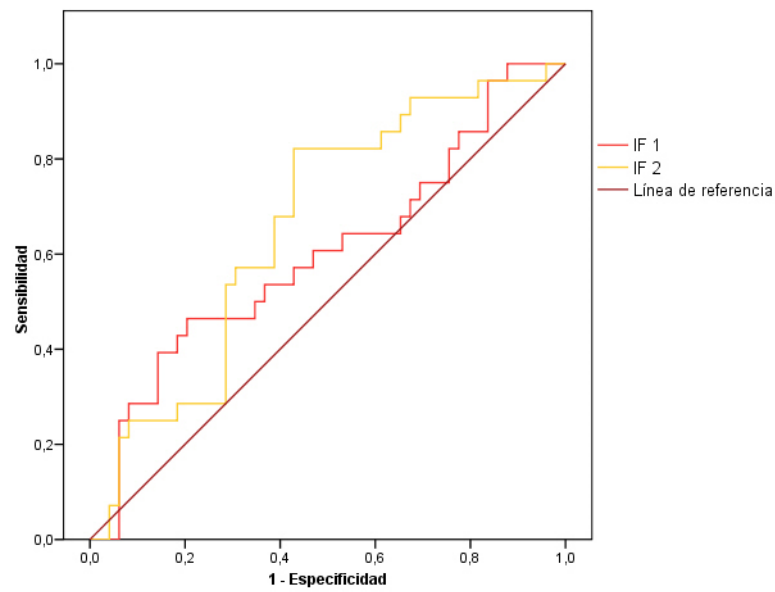


Figura 64. Curva ROC de IF 1 e IF2 para detección de ca-125 ≥ 35 U/ml.

Tabla 32. Área bajo la curva e intervalos de confianza para detección de ca-125 ≥ 35 U/ml.

	AUC	IC (95%)	p
IF 1	0,601	0,465-0,737	0,141
IF 2	0,661	0,537-0,785	0,019

Para este último caso se calcula la curva ROC para la media de los dos valores IF 1 e IF 2. El AUC que se obtiene es 0,633 (IC 95%: 0,505-0,760).

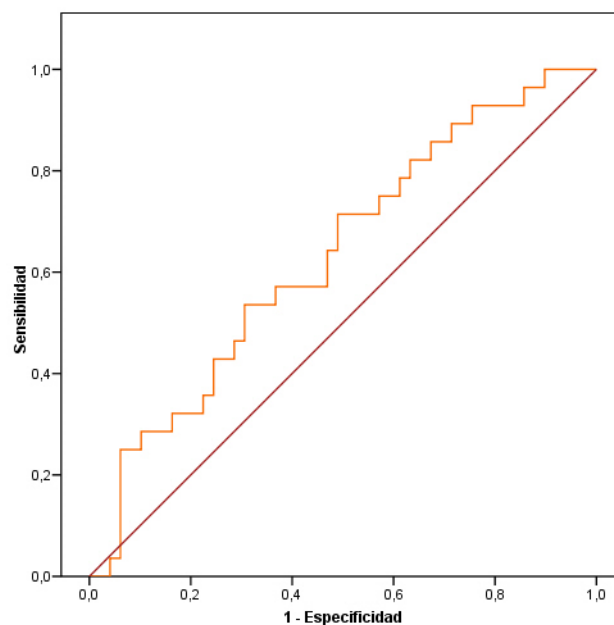


Figura 65. Curva ROC de la media de IF para detección de ca-125 ≥ 35 U/ml.

La tendencia es similar en el caso del IVF. Existen diferencias significativas en el subgrupo de tumores endometrioides en cuanto a la determinación del grado histológico y a la distinción entre los tumores de alto grado histológico (G3) frente a los demás (G1 y G2). Para el resto de las variables no se encuentran diferencias con significación estadística (Tabla 33). En las Figura 66 y Figura 67 se puede observar la representación gráfica de los resultados significativos.

Tabla 33. IVF según características tumorales.

	IVF	
		p
Grado histológico (tumores endometrioides)		0,002
G1	1,55 (2,8)	
G2	1,47 (2,4)	
G3	4,99 (4,91)	
Infiltración miometrial		0,141
Ausente o <50%	1,49 (2,73)	
≥50%	2,46 (3,76)	
Grado histológico		0,001
G1-2	1,39 (2,55)	
G3	3,36 (5,33)	
Extensión de la enfermedad		0,661
Local (estadio I)	1,6 (3,24)	
Avanzada (estadio ≥II)	1,59 (3,34)	
Invasión linfovascular		0,659
No	1,66 (3,93)	
Sí	2,87 (4,11)	
Metástasis ganglionar		0,72
No	3,07 (4,94)	
Sí	2,78 (3,59)	
ca-125		0,076
<35 U/ml	1,39 (2,04)	
≥35 U/ml	2,33 (3,99)	

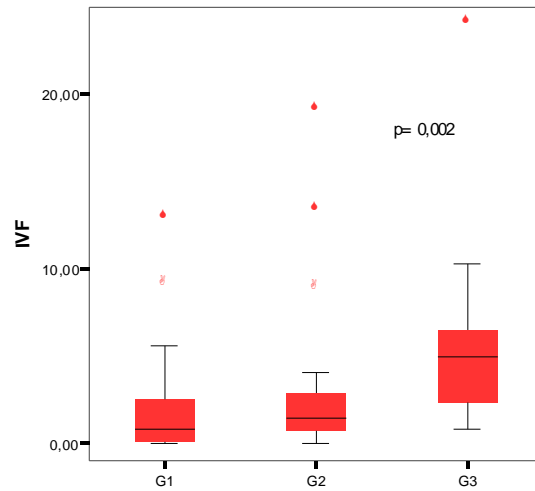


Figura 66. IVF según el grado histológico en tumores endometrioides.

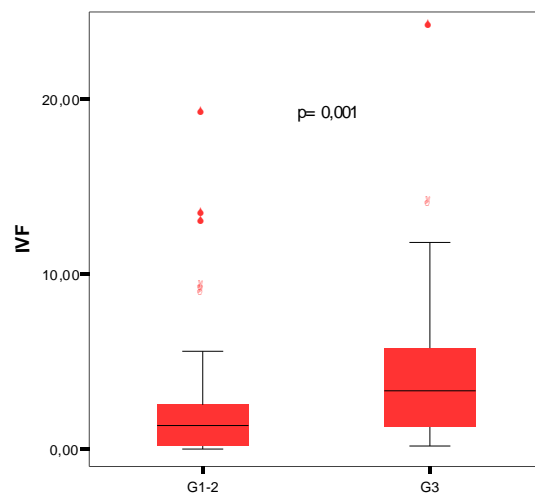


Figura 67. IVF según el grado histológico.

Las curvas ROC para la variable IVF son semejantes a las de los otros índices de vascularización 3D. En la primera curva ROC a continuación se estudia la capacidad de detección de infiltración miometrial profunda (Figura 68). El AUC es 0,599 (IC 95%: 0,472-0,725). El valor es bajo y el intervalo de confianza incluye el 0,5.

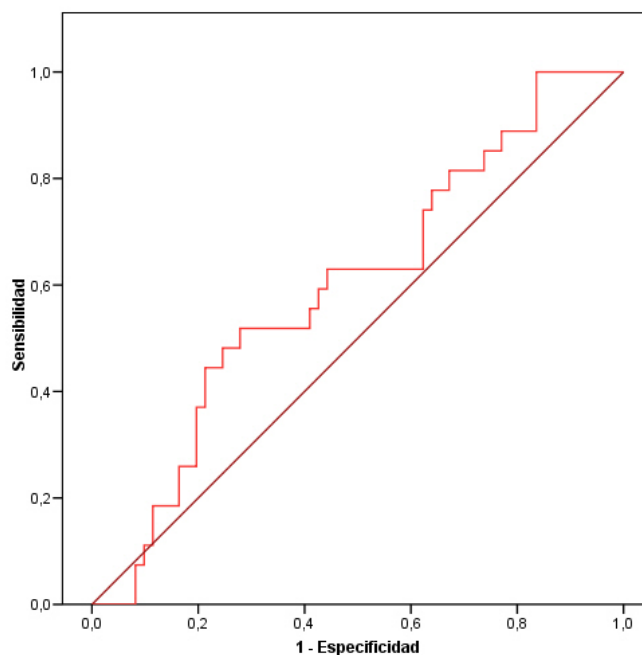


Figura 68. Curva ROC de IVF para detección de infiltración miometrial profunda.

El AUC de la curva ROC para la detección de alto grado histológico es aceptable. La curva se aleja de la diagonal, con un área bajo la curva mayor (AUC 0,726 (IC 95%: 0,615-0,836))(Figura 69).

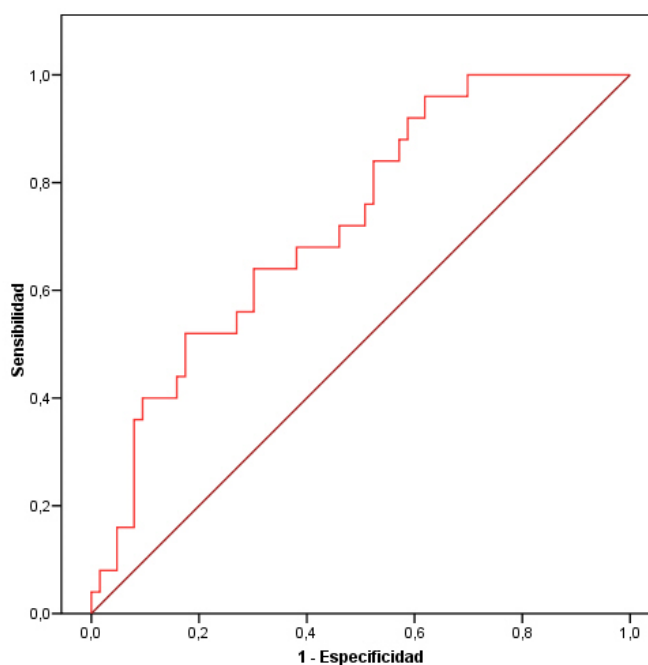


Figura 69. Curva ROC de IVF para detección de alto grado histológico (G3).

Tabla 34. Puntos de corte de la curva ROC de IVF para detección de alto grado histológico.

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Ín. Vascularización-Flujo (IVF)	1,438	72%	54%
	1,694	68%	61,9%
	2,098	64%	69,8%

En la Figura 70 se aprecia como la curva ROC para detección de enfermedad avanzada se encuentra sobre la diagonal, por lo que su utilidad para el diagnóstico es mínima. El AUC es 0,534 (IC 95%: 0,392-0,677).

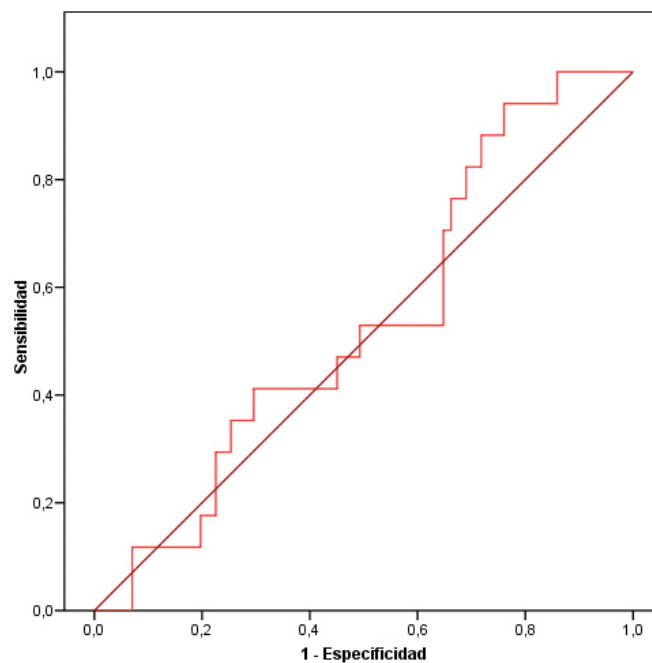


Figura 70. Curva ROC de IVF para detección de enfermedad en estadio avanzado.

La variable IVF tampoco es útil para detectar los casos con valores elevados de ca-125, dado sus valores del área bajo la curva; AUC 0,621 (IC 95%: 0,488-0,754) (Figura 71).

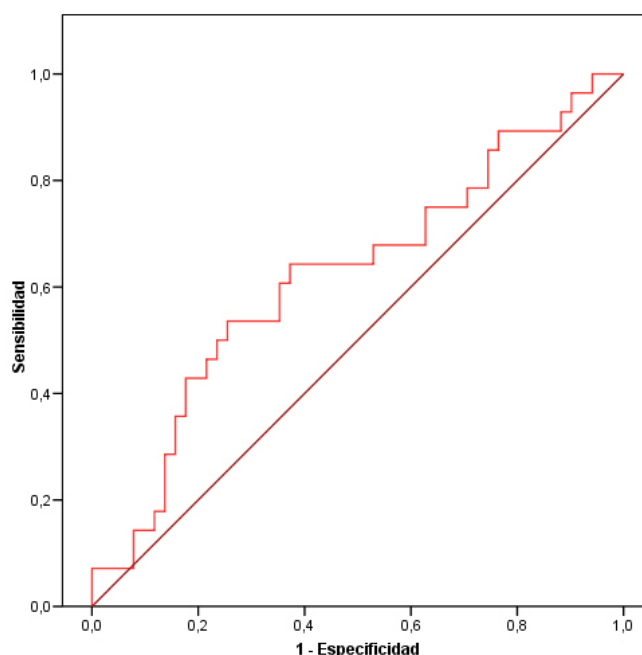


Figura 71. Curva ROC de IVF para detección de ca-125 ≥ 35 U/ml.

4.5. Valor diagnóstico para la detección de infiltración miometrial profunda.

En este apartado se estudia la capacidad diagnóstica de la ecografía tridimensional en el diagnóstico de la infiltración miometrial mayor del 50%. El análisis se realiza a partir de la clasificación de las pacientes tras el estudio de las imágenes a posteriori, mediante navegación con las imágenes en el programa 4D View®.

Posteriormente se realiza el cálculo de los cinco índices siguientes:

- Sensibilidad: capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en sujetos enfermos.
- Especificidad: capacidad de la prueba para descartar la enfermedad en sujetos sanos.
- Valor predictivo positivo: probabilidad de que un sujeto de la población con una prueba positiva tenga la enfermedad.
- Valor predictivo negativo: probabilidad de que un sujeto de la población con resultado negativo no tenga la enfermedad.
- Valor global de la prueba: proporción total de sujetos correctamente clasificados.

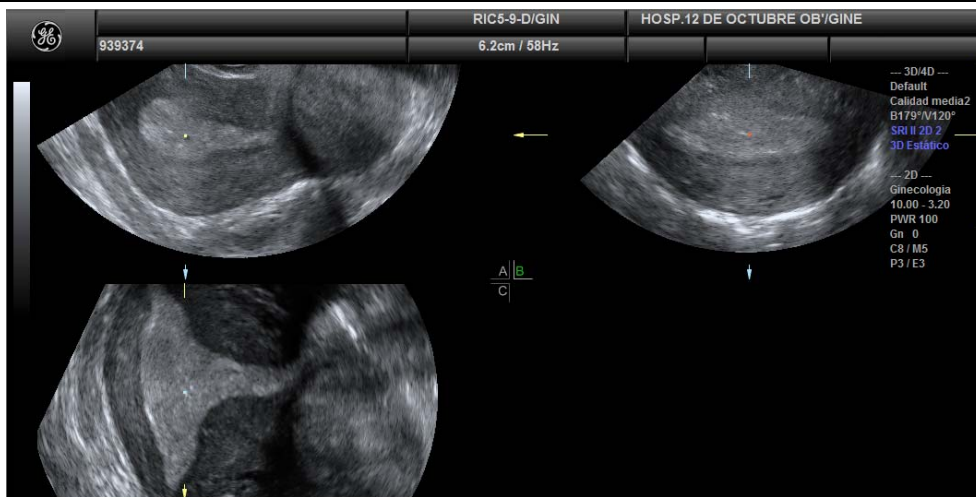


Figura 72. Tumor endometrial estadio Ia, sin infiltración miometrial.

En la figura previa se puede observar un ejemplo de tumor que no infiltra el miometrio, con la interfase endometrio-miometrial claramente visible en los tres planos del espacio. Cuando el tumor infiltra el miometrio en profundidad se observa la perdida de ese límite entre endometrio y miometrio, superando el tumor el 50% del grosor miometrial (Figura 73 y Figura 74).



Figura 73. Tumor endometrial estadio Ib, con infiltración mayor del 50% del miometrio. Corte sagital.

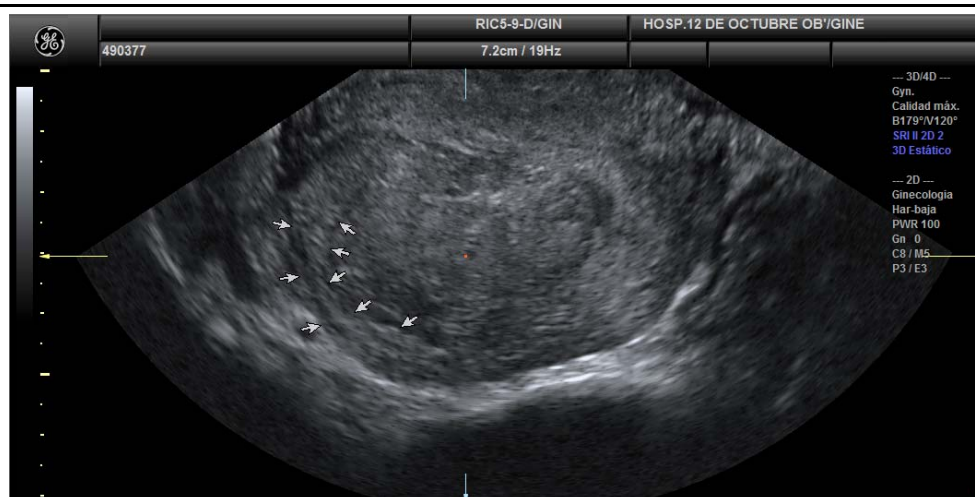


Figura 74. Tumor endometrial estadio Ib, con infiltración mayor del 50% del miometrio. Corte transversal.

4.5.1. Detección de infiltración miometrial profunda mediante ecografía tridimensional.

En la Tabla 35 se relacionan los valores de los índices del rendimiento diagnóstico de la ecografía tridimensional para la detección de infiltración miometrial profunda.

Tabla 35. Exactitud diagnóstica de la ecografía 3D para la detección de infiltración miometrial profunda.

Sensibilidad	77,8%
Especificidad	93,5%
Valor predictivo positivo	84%
Valor predictivo negativo	90,6%
Valor global	88,8%

La tasa de falsos positivos es de 6,5%, mientras que la tasa de falsos negativos es de 22,2%.

La razón de verosimilitud positiva (LR, Likelihood Ratio) es 11,97.

4.5.2. Análisis de los casos mal clasificados.

En total se han clasificado de manera errónea diez pacientes: cuatro casos fueron falsos positivos (sobreestimación de la infiltración miometrial) y 6 falsos negativos (infraestimación).

En el grupo de pacientes mal clasificadas se analizaron sus datos demográficos, personales y características tumorales para conocer las variables que han podido influir en el diagnóstico erróneo de la infiltración miometrial.

El valor del grosor endometrial es mayor en el grupo de las mujeres mal clasificadas. El grosor endometrial es de $20,53 \pm 10,28$ mm en las mujeres correctamente clasificadas y de $29,5 \pm 12,74$ mm en el otro grupo. La diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,013$; IC 95%: -16,03 a -1,92) (Figura 75).

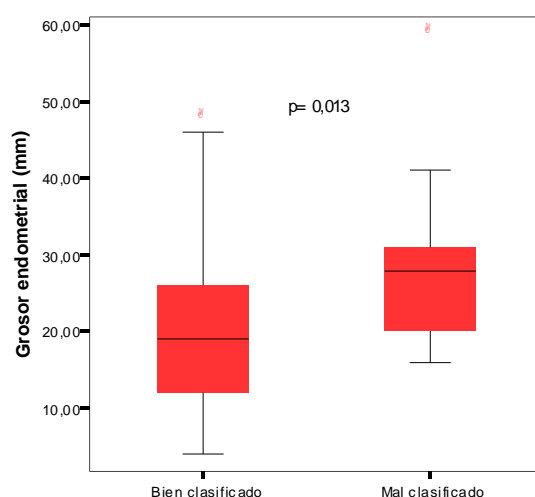


Figura 75. Grosor del endometrio según clasificación de la invasión miometrial.

Del mismo modo, los casos con una clasificación errónea también muestran un volumen tumoral mayor. Así, el volumen en el grupo con diagnóstico correcto fue de 12,34 ml (16,84) frente a 26,78 ml (43,95) en el grupo de las pacientes mal clasificadas. Esta diferencia también fue estadísticamente significativa ($p=0,033$) (Figura 76).

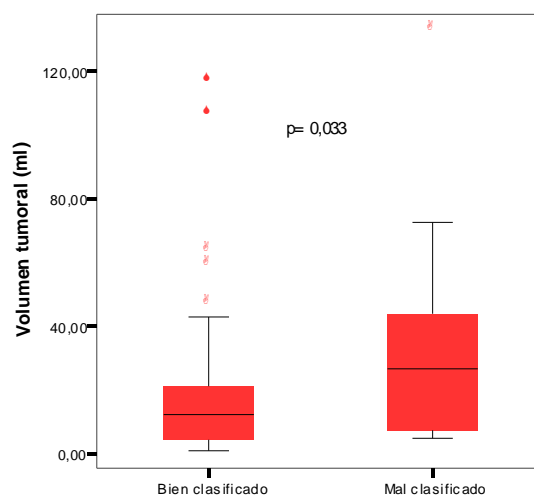


Figura 76. Volumen del endometrio según clasificación de la invasión miometrial.

En la siguiente imagen se observa un ejemplo de tumor voluminoso mal clasificado. La imagen se interpretó como infiltración miometrial profunda, mientras que el diagnóstico definitivo fue infiltración menor del 50% (Ia). En la cara posterior, indicado por las flechas, se observa la zona dudosa, donde es difícil delimitar la invasión y el espesor del miometrio afecto.

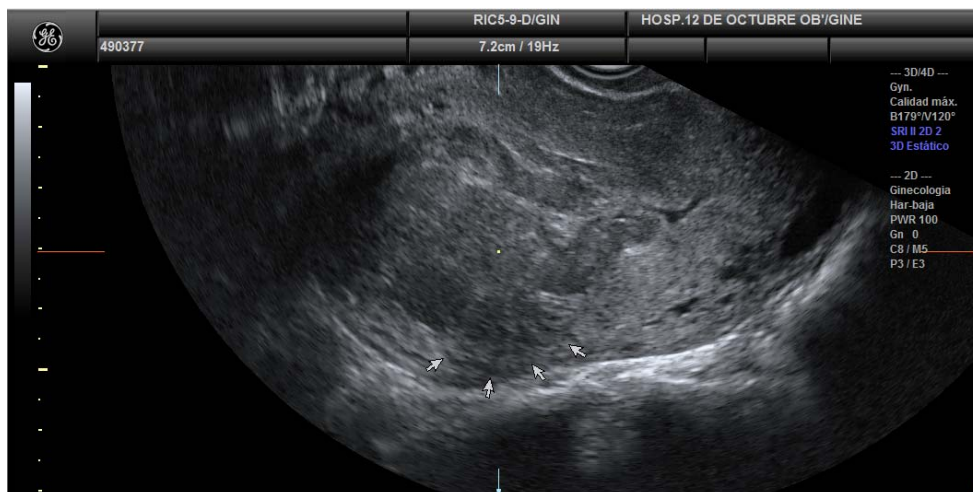


Figura 77. Tumor voluminoso mal clasificado como estadio Ib.

El IMC de las pacientes con diagnóstico erróneo de la infiltración miometrial presenta un valor estadísticamente superior ($33,41 \pm 7,68$) al del grupo con correcta clasificación ($29,51 \pm 5,26$), con un valor de $p = 0,04$ (IC 95%: $-7,61$ a $-0,19$).

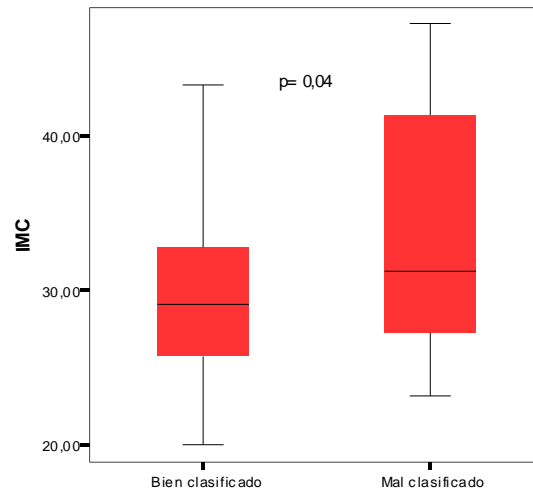


Figura 78. IMC según clasificación de la invasión miometrial.

Al realizar un análisis similar de las variables cualitativas sólo existe una relación significativa entre la variable ca-125 mayor de 35 U/ml y la clasificación incorrecta de la infiltración miometrial. En el grupo de mujeres clasificadas incorrectamente se encuentra con mayor frecuencia este marcador tumoral elevado ($p=0,048$; estadístico exacto de Fisher) (Figura 79).

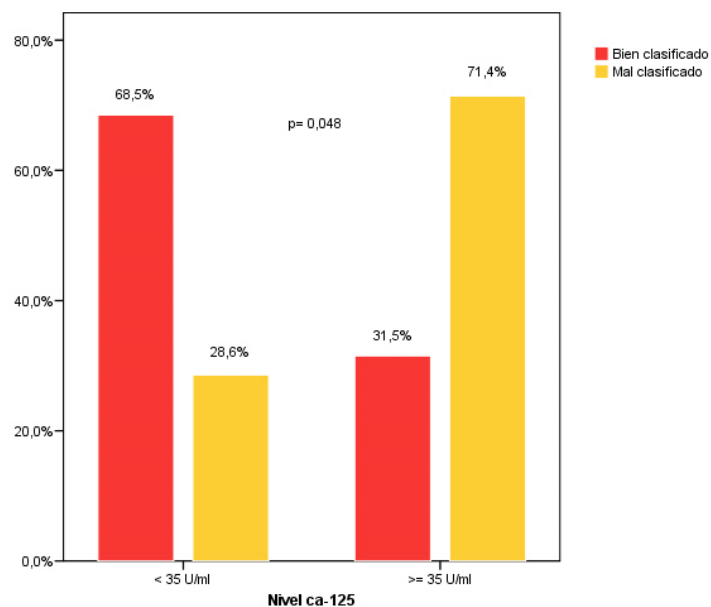


Figura 79. Clasificación de la invasión miometrial y valor de ca-125.

A pesar de no llegar a la significación estadística, las variables que valoran la infiltración miometrial, mayor o menor del 50% del miometrio ($p=0,061$; estadístico exacto de Fisher) (Figura 80) y la presencia de miomas o adenomiosis (objetivado en el análisis anatomopatológico posterior de la pieza quirúrgica) ($p=0,066$; estadístico exacto de Fisher) (Figura 81) sí presentan cierta relación con la variable de clasificación correcta o incorrecta. En la imagen (Figura 82) se presenta un ejemplo de mioma uterino que dificultó la valoración de la invasión miometrial.

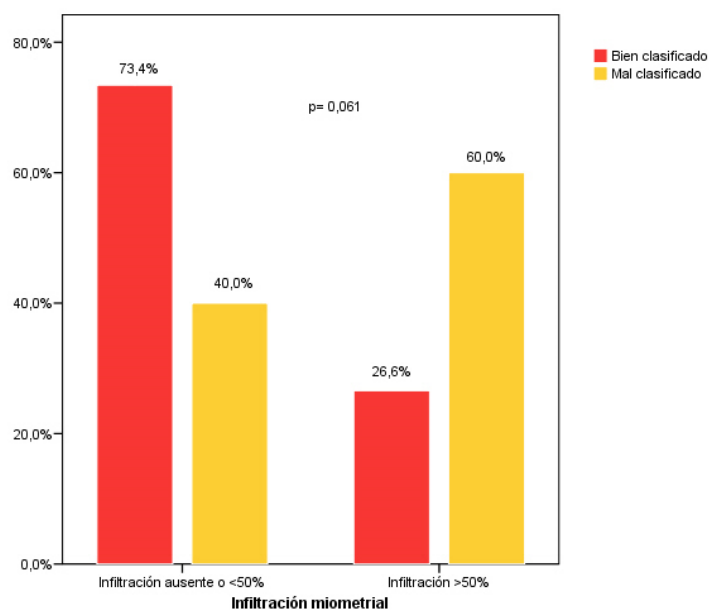


Figura 80. Clasificación de la invasión e infiltración miometrial.

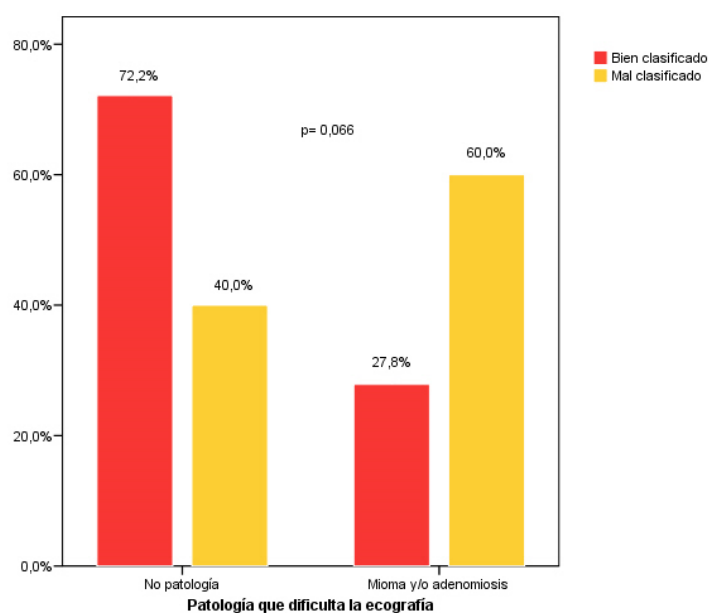


Figura 81. Clasificación de la invasión miometrial y patología que dificulta el diagnóstico.

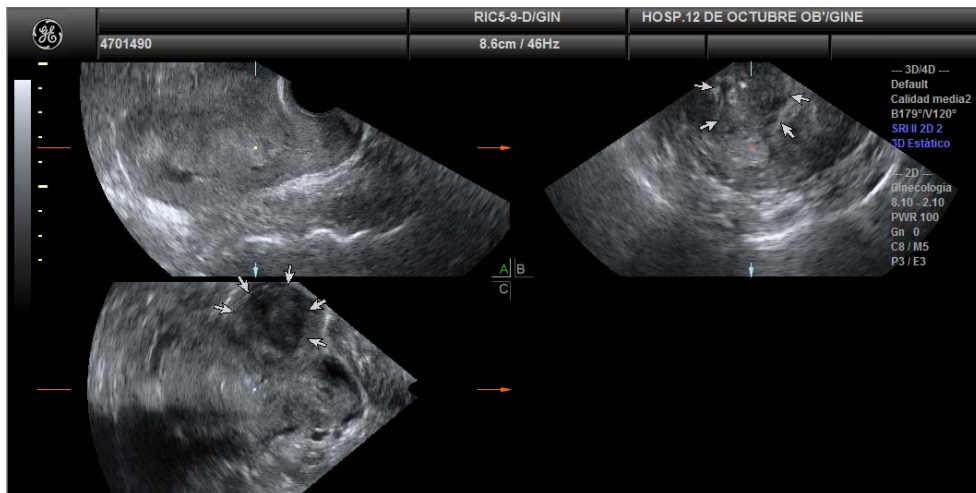


Figura 82. Mioma uterino que afecta la valoración de la infiltración miometrial.

4.5.3. Detección de infiltración miometrial profunda mediante resonancia magnética.

En la Tabla 36 se encuentran los valores de los índices de exactitud diagnóstica de la resonancia magnética para la detección de infiltración mayor del 50%.

Tabla 36. Exactitud diagnóstica de la resonancia magnética para la detección de infiltración miometrial profunda.

Sensibilidad	81%
Especificidad	89,3%
Valor predictivo positivo	73,9%
Valor predictivo negativo	92,6%
Valor global	87%

La razón de verosimilitud positiva para la resonancia magnética respecto a detección de infiltración miometrial profunda es de 7,57.

En 9 casos (10,1%) no se disponía del resultado de la resonancia magnética. La mayoría de las ocasiones (n=6) se debió a la intolerancia de la prueba por parte de la paciente debido a claustrofobia. Los casos restantes se debieron a un caso de obesidad extrema de la paciente, que impidió la utilización del aparato de resonancia magnética, a la presencia de un marcapasos, que contraindicó la prueba, y un fallo técnico en la administración del contraste, siendo las imágenes resultantes no valorables.

Al igual que se hizo previamente con la ecografía tridimensional, se analizan aquí algunas variables que pueden interferir en el diagnóstico del nivel de infiltración miometrial.

Únicamente existen diferencias significativas entre tumores bien y mal clasificados en cuanto a grosor endometrial. Los casos mal clasificados presentan tumores con endometrio más engrosado que los casos bien asignados, con diferencia estadísticamente significativa ($25,73 \pm 11,3$ mm frente a $20,15 \pm 10,46$ mm, respectivamente; $p = 0,037$) (Figura 83).

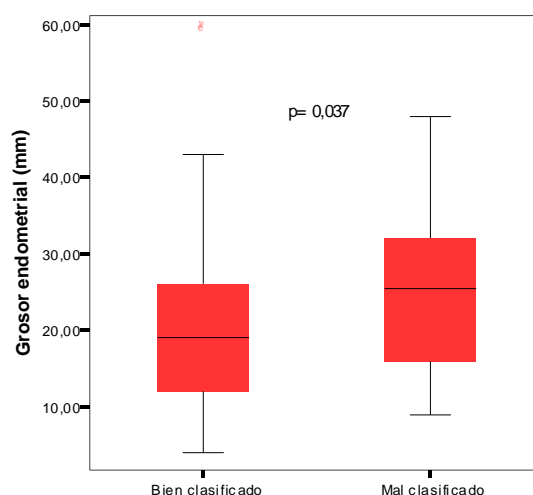


Figura 83. Grosor del endometrio según clasificación de la invasión miometrial con RM.

No se encuentran diferencias entre tumores bien y mal clasificados para las variables volumen tumoral, edad, grosor miometrial, IMC, valor de ca-125 superior a 35 U/ml, nivel real de infiltración miometrial o presencia de miomas o adenomiosis.

4.5.4. Comparación entre ecografía tridimensional y resonancia magnética para la detección de infiltración miometrial profunda.

La comparación entre los dos métodos diagnósticos se realiza mediante la prueba de McNemar. El número de casos válidos es 77. Se obtiene una significación estadística de 0,727 por lo que no existe diferencia significativa entre los resultados obtenidos con ambos métodos.

Esta comparación de pruebas diagnósticas también se puede realizar valorando las dos curvas ROC de cada una de ellas para la detección de infiltración miometrial profunda. No existen diferencias significativas entre ambas curvas ROC (Tabla 37 y Figura 84).

Tabla 37. Área bajo la curva y comparación entre las curvas ROC para detección de infiltración miometrial profunda.

	AUC	IC (95%)	p
Ecografía 3D	0,857	0,771-0,942	0,956
Resonancia magnética	0,853	0,758-0,948	

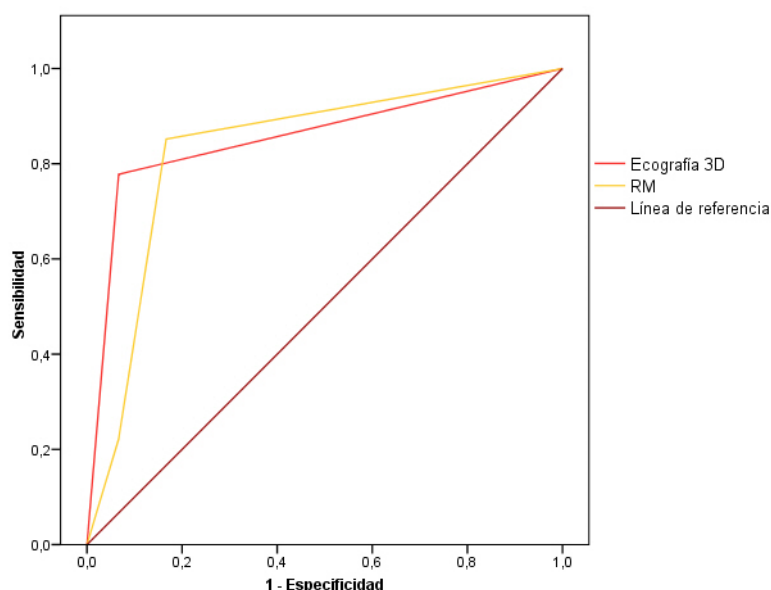


Figura 84. Curvas ROC de ecografía 3D y resonancia magnética para detección de infiltración miometrial profunda.

4.6. Regresión logística para el estudio de la infiltración miometrial.

En esta sección se estudia el papel que pueden tener algunas variables y la combinación entre ellas para la detección de la infiltración miometrial profunda. Para ello se utiliza la regresión logística, que permite valorar cómo influye en la probabilidad de la presencia de infiltración miometrial profunda, la presencia o no de estas variables y sus respectivos valores.

Como se ha visto previamente, la valoración de la infiltración miometrial profunda con el estudio de la imagen tridimensional ofrece buenos resultados diagnósticos. La odds ratio de la ecografía tridimensional cuando el diagnóstico es de infiltración miometrial profunda es de 50,75 (IC 95%: 13,03- 197,74).

En la Tabla 38, se presentan los datos del estudio de regresión logística para distintas variables combinadas con el estudio de la imagen tridimensional.

Tabla 38. Análisis de regresión logística para infiltración miometrial profunda.

Variable		Coficiente	E. estándar	χ^2 Wald	p	Odds ratio	IC (95%)	c
Estudio 3D		3,9269	0,6939	32,0244	<0,001	50,750	13,025- 197,744	0,857
Estudio 3D	+	3,4019	0,7256	21,9809	<0,001	30,021	7,241- 124,467	0,916
grosor tumoral		0,0791	0,0350	5,1237	0,0236	1,082	1,011-1,159	
Estudio 3D	+	3,4681	0,7173	23,3774	<0,001	32,075	7,864- 130,836	0,913
volumen tumoral*		0,8131	0,3959	4,2182	0,0400	2,255	1,038- 4,899	
Estudio 3D	+	3,9386	0,7067	31,0582	<0,001	51,347	12,851- 205,157	0,854
IV		-0,0098	0,0362	0,0738	0,7859	0,990	0,922- 1,063	
Estudio 3D	+	3,8529	0,6987	30,4062	<0,001	47,131	11,982- 185,383	0,870
IF		0,0124	0,0551	0,0508	0,8217	1,013	0,909- 1,128	
Estudio 3D	+	3,9497	0,7085	31,0791	<0,001	51,918	12,950- 208,151	0,851
IVF		-0,0348	0,0892	0,1525	0,6962	0,966	0,811- 1,150	
Estudio 3D	+	4,4533	0,8108	30,1654	<0,001	85,911	17,534-420,945	0,932
ca-125 >35 U/ml		0,0005	0,0017	0,0744	0,7851	1,000	0,997-1,004	
Estudio 3D	+	3,8658	0,7007	30,4401	<0,001	47,744	12,092- 188,511	0,866
edad		0,0140	0,0296	0,2237	0,6362	1,014	0,957- 1,075	

* La variable "Volumen tumoral" se ha transformado en normal mediante una transformación logarítmica

4.7. Descripción de los costes y tiempos de consulta de la ecografía tridimensional y la resonancia magnética para la detección de infiltración miometrial profunda.

Según los datos aportados por la gerencia del Hospital Universitario 12 de Octubre, el coste aproximado de una resonancia magnética con contraste es de 288,6 euros, mientras que el coste de una ecografía es de 64,6 euros.

Esto supone un coste total, para la muestra de 89 pacientes, de 5.749,4 euros para el estudio con ecografía tridimensional y de 25.685,4 euros por la realización de resonancia magnética a todas las pacientes. El coste de la RM es cuatro veces y media superior al de la ecografía tridimensional.

El tiempo de consulta para la realización de una resonancia magnética consta de dos citas de 25 minutos cada una, en total 50 minutos, siendo el tiempo de ocupación real de la máquina para cada paciente de unos 40 minutos. El radiólogo estudia posteriormente las imágenes durante un tiempo estimado de 45 minutos. El tiempo total dedicado para cada paciente es por tanto de 85 minutos.

El tiempo estimado para cada cita de una ecografía transvaginal tridimensional es de 10 minutos, al que hay que sumar otros 20 minutos aproximadamente para el estudio diferido de las imágenes, que incluye tanto la valoración de la infiltración miometrial como los cálculos del volumen y de los índices 3D-PDA, en 3 volúmenes distintos. El tiempo precisado para cada paciente es de 30 minutos.



Capítulo 5

Discusión



5. Discusión.

5.1. Características demográficas y tumorales.

La importancia del cáncer de endometrio radica en su presencia en nuestra sociedad, puesto que supone el cáncer ginecológico más frecuente, aunque la mortalidad sea relativamente baja¹. Las pacientes presentan en su mayoría unas características típicas que predisponen al desarrollo de esta enfermedad, especialmente en el cáncer de endometrio tipo I⁵⁻⁷. En este estudio se observan las mismas características descritas en otros trabajos.

El cáncer de endometrio afecta esencialmente a mujeres postmenopáusicas, siendo la mitad de los diagnósticos en pacientes mayores de 65 años³³. En concordancia con esta evidencia, en esta serie de casos, la edad media es de 63 años y la mayoría de las pacientes son postmenopáusicas (83,1%).

La obesidad es una de las patologías ligadas de manera más clara al desarrollo del cáncer de endometrio¹¹, principalmente por el estímulo estrogénico mantenido sin oposición gestagénica¹⁴. Solamente el 18% de estas mujeres presentaron un peso normal según la clasificación de la OMS (IMC<25), mientras que en la población española el porcentaje de mujeres con peso normal asciende a un 52,3%²⁸⁷. Así mismo el IMC medio fue de 30, que se incluye en el primer grado de obesidad. La mayor parte de las pacientes se pueden encuadrar en el escalón previo (IMC 25-29,9) del sobrepeso (40,4%), porcentaje que en el total de las mujeres españolas es del 29,4%²⁸⁷.

Otras dos enfermedades muy frecuentes en nuestra sociedad están asociadas con el cáncer de endometrio⁶. Estas son la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial. Aquélla mantiene una clara relación independiente con la obesidad que dobla o triplica el riesgo de padecer cáncer de endometrio¹⁸⁻²⁰. En este estudio el porcentaje de mujeres con diabetes mellitus fue del 15,7%. En la población de mujeres españolas mayores de 55 años es similar (entre el 8,4% y 19,1%)²⁸⁷. La hipertensión arterial tiene una relación con el cáncer de endometrio más moderada^{6, 24}. La proporción de mujeres con hipertensión arterial fue especialmente alta (46,1%) en la serie de casos estudiados en nuestra tesis. En la población española de similar edad al estudio, la prevalencia de hipertensión arterial es semejante (entre 32,9% y 54,5%)²⁸⁷.

La descripción de la histología tumoral es parecida a la que se encuentra en la literatura. La gran mayoría de los tumores de nuestro estudio son endometrioides (83,1%) y solamente algo más del 11% presentan histologías diferentes. De este último grupo los más frecuentes son los tumores de tipo seroso-papilar (6,7%). Estos valores son compatibles con los descritos en la literatura, con un 80% de tumores tipo I y un 10-15% de tumores tipo II, siendo más frecuentes los de histología seroso-papilar (10%)^{5, 54}.

El estadio tumoral más frecuente en el momento del diagnóstico es el Ia (67,4%), seguido por el Ib (13,5%). Estos datos confirman que el diagnóstico del cáncer de endometrio se produce en estadios precoces, con mejores datos de supervivencia. El siguiente estadio por frecuencia es IIc (7,9%). Los datos de la muestra del estudio son de nuevo semejantes a los descritos en la literatura⁸⁸.

El grado histológico 1 es el más frecuente (47,2%). Los grados 2 y 3 se diagnosticaron con frecuencia muy semejante (24,7 y 28,1%, respectivamente). El grado de diferenciación de un tumor está relacionado con la agresividad del mismo y decide en gran parte el tratamiento posterior^{219, 267}.

Los datos de IVL y enfermedad ganglionar están restringidos por el número limitado de casos en los que se posee esta información. El estudio de las adenopatías retroperitoneales está sesgado puesto que el estudio anatomopatológico sólo se realizó en aquellos casos con sospecha de infiltración miometrial profunda o existencia de alto grado histológico. En el resto de los casos la probabilidad de afectación ganglionar es muy baja. Por estas razones, la valoración de estas dos variables debe realizarse con cautela.

A pesar de la información disponible en la literatura, en este trabajo no se encuentra ninguna relación entre el tipo histológico y alguna característica de las pacientes. Así mismo, la edad no parece tener ninguna relación con la existencia de tumores no endometrioides más agresivos, como se ha descrito en algunas publicaciones³³.

Por el contrario, sí que encontramos una relación estadísticamente significativa entre la existencia de diabetes mellitus y el grado histológico del tumor, ya que en el grupo de tumores G3 el porcentaje de mujeres con esta enfermedad es tres veces superior a los que se observan en mujeres con tumores G1 ó 2 ($p= 0,019$). Por tanto, la relación con el cáncer de endometrio está clara y se han propuesto diversos mecanismos como la hiperinsulinemia o la relación de la diabetes con el aumento de peso^{18, 20, 21}. La existencia de diabetes también parece empeorar el pronóstico²⁸⁸, pero no hay suficientes datos en la literatura que relacionen claramente este peor comportamiento con factores pronósticos como el estadio o el grado tumoral. No se describen diferencias, como las halladas en este trabajo, entre un grado

histológico elevado del tumor y la presencia de diabetes²⁸⁹, aunque esta premisa podría explicar el peor pronóstico de este grupo de mujeres.

El marcador tumoral ca-125 se utiliza ampliamente en el control de las pacientes con cáncer de endometrio. El ca-125 representa una región antigénica de una glicoproteína de alto peso molecular (epítipo) que se expresa en el epitelio celómico durante el desarrollo embrionario y en las trompas de Falopio, endometrio, endocérnix y en células mesoteliales reactivas del peritoneo en zonas inflamatorias²¹².

De manera intuitiva, parece lógico pensar que los niveles aumentados de ca-125 se relacionen con la progresión de la enfermedad. En este trabajo se demuestra que las mujeres con infiltración miometrial profunda, enfermedad extrauterina y afectación ganglionar presentan más frecuentemente niveles de ca-125 superiores o iguales a 35 U/ml. Estos resultados son concordantes con los de otros muchos autores, aunque aún persiste cierta controversia respecto a la utilidad de este marcador tumoral en el cáncer de endometrio^{213, 215, 216, 218}.

Además se han encontrado otras asociaciones entre diferentes indicadores de agresividad del tumor. La presencia de enfermedad extendida más allá del cuerpo uterino (estadio II o superiores) se asocia con la presencia de invasión linfovascular²⁶⁵. Del mismo modo la enfermedad ganglionar se correlaciona con la infiltración profunda del miometrio y con los tipos histológicos no endometrioides (aunque estos datos están sesgados por la propia indicación de la cirugía en estos casos, y por tanto su valor no es pleno). Aún así estas relaciones son ampliamente conocidas entre los autores e influyen en la elaboración de los protocolos de manejo del cáncer de endometrio^{5, 210, 276}.

5.2. Grosor endometrial en la valoración del cáncer de endometrio.

El grosor del endometrio es una medición fundamental en la valoración de la metrorragia postmenopáusica^{107, 108, 110}. Sin embargo su valor también podría aportar información para el manejo del cáncer de endometrio ya diagnosticado.

Nuestros resultados muestran que los tumores más agresivos presentan grosores endometriales mayores. Los tumores considerados de alto grado histológico (no endometrioides y los endometrioides G3) tienen un endometrio más grueso que los restantes,

27,4mm frente a 19,22mm, diferencia que es estadísticamente significativa ($p=0,001$). Esta afirmación también es cierta para los tumores endometrioides, con un grosor de 18,67 mm de media en los tumores G1 y de 26,33mm en los tumores más indiferenciados (G3) ($p=0,046$).

De igual forma, los tumores que afectan al miometrio en profundidad presentan mayor grosor endometrial (29,85 mm frente a 17,87 mm; $p<0,001$) y lo mismo sucede con aquellos tumores que se han extendido más allá del cuerpo uterino (estadio II o mayor) (31,94 mm frente a 19,06 mm; $p<0,001$). Esta tendencia también es aplicable a los tumores que presentan afectación ganglionar (35,5 mm frente a 25 mm; $p=0,015$) y niveles elevados del marcador tumoral ca-125 (28,21 mm frente a 17,71 mm; $p<0,001$), cuyos grosores endometriales son superiores a los de los otros tumores.

Por tanto, los tumores más agresivos o que ya han progresado más en su historia natural son tumores con mayor grosor endometrial que los menos agresivos o en estadios más incipientes. Aquel grupo de tumores tiene un peor comportamiento y, por ende, un pronóstico más desfavorable, como se describe en la literatura^{219, 274, 276}.

Es lógico pensar que los tumores, en los que la enfermedad ha progresado durante más tiempo, han acumulado alteraciones genéticas que les permiten extenderse más allá del cuerpo uterino y presentar mayor malignidad. Estos tumores de evolución más prolongada tienen grosores endometriales mayores, por el continuo crecimiento tumoral intrauterino. Del mismo modo los tumores más agresivos presentan un crecimiento tumoral más rápido y son más grandes en el estudio ecográfico.

Existen múltiples trabajos sobre el grosor del endometrio y la metrorragia postmenopáusica con resultados dispares. En algunos de ellos, la patología maligna presenta grosores significativamente superiores a la patología benigna^{183, 185}, aunque Mercé no encuentra estas diferencias¹⁸⁶. Galván¹⁹² sí estudia el grosor endometrial en el cáncer de endometrio y únicamente encuentra diferencias significativas en el grosor endometrial en relación al grado de infiltración miometrial y al estadio tumoral. Los tumores que infiltran en profundidad y los tumores con estadio superior al Ic, según la clasificación antigua de la FIGO, tienen un grosor del endometrio mayor. No existen diferencias, desde el punto de vista estadístico, con el tipo y grado histológicos, invasión linfovascular o metástasis ganglionar. En este trabajo el grosor del endometrio presenta más relaciones significativas con las características tumorales.

El tamaño tumoral en muchos protocolos es considerado como factor de mal pronóstico y algunos autores señalan que el tamaño tumoral mayor de 2 centímetros es una indicación para la realización de una linfadenectomía retroperitoneal²⁷⁶. El tamaño del tumor

primario es un potente factor de predicción de la supervivencia, e incluso se conoce que las recurrencias en tumores de menor tamaño tienen mejores expectativas de curación²⁷⁶.

El grosor miometrial es una variable poco utilizada en la práctica habitual y no existen muchos trabajos publicados sobre este tema. Alcázar estudia el grosor del miometrio mediante la ecografía tridimensional y mide la distancia entre el tumor y la serosa. Esta distancia puede ser un predictor de la infiltración profunda²⁴². En este trabajo esta variable no se ha considerado relevante y se comentará brevemente.

Las mujeres menopáusicas presentan un grosor miometrial significativamente menor que las pacientes con menstruación. Esta diferencia se explica por la ausencia del influjo hormonal estrogénico que provoca la involución del útero a lo largo de la menopausia.

Los úteros que albergan tumores de alto grado histológico, y por tanto mayores agresividad y crecimiento tumoral, y tumores con mayor infiltración miometrial tienen un grosor del miometrio significativamente menor. Al igual que en el trabajo de Alcazar²⁴², a mayor infiltración menor distancia a la serosa, situación que también se confirma en los tumores más agresivos en este caso. No hubo diferencias en el grosor miometrial respecto a la presencia de enfermedad extrauterina, afectación ganglionar o elevación de ca-125, en contraposición a lo observado y ya comentado respecto al grosor del endometrio.

5.3. Volumen tumoral en la valoración del cáncer de endometrio.

La medición del volumen tumoral mediante la ecografía tridimensional es el paso siguiente a la medición convencional del grosor endometrial. En el diagnóstico del cáncer de endometrio, en pacientes con sangrado postmenopáusico, el volumen endometrial es más sensible que el grosor para detectar malignidad^{182, 183}.

La reproducibilidad de la prueba también ha sido demostrada en este trabajo, como aparece en la literatura^{140, 145, 146}. El método elegido es el descrito por Raine-Fenning para el análisis de volúmenes de endometrio¹⁴⁶, que es el más reproducible. Se ha utilizado el método rotacional VOCAL® con 9° de paso de rotación puesto que es tan fiable como el de 6°, pero mucho más rápido y por tanto más eficiente¹⁴².

Para comparar el grado de ajuste entre dos medidas se utiliza el coeficiente de correlación intraclase (ICC). Este índice estadístico mide la concordancia entre dos valoraciones cuantitativas obtenidas de diferentes muestras o con diferentes instrumentos o evaluadores.

En este estudio, el cálculo del ICC muestra un grado de acuerdo elevado entre los dos valores del volumen endometrial calculado con cada paciente (ICC 0,995). Las dos medidas del volumen endometrial son semejantes y por tanto la prueba es reproducible. A pesar de las posibles dificultades en la delineación de los contornos durante el estudio y la valoración del volumen con el programa 4D View®, el excelente grado de acuerdo intraobservador obtenido limita la posibilidad de sesgos para la medición del volumen.

En la revisión de la literatura los índices de correlación descritos son muy altos. La fiabilidad intraobservador en la medición del volumen del endometrio es de 0,9987 y 0,9984, mientras que la fiabilidad interobservador es de 0,9954 en el trabajo de Raine-Fenning¹⁵⁸. Mercé describe índices de correlación intraclase superiores a 0,97 para el volumen endometrial¹⁹⁰ e incluso Opolskiene¹⁸⁸ llega a conseguir un ICC intraobservador de 1 (IC 95%: 0,999-1), que supone la concordancia total entre los dos valores.

Mientras que Mercé utiliza dos volúmenes distintos para cada paciente, Raine-Fenning y Opolskiene se basan en una sola captura de volumen. Por ello, quizás no sea casual que estos dos últimos autores obtengan resultados tan próximos a 1, ya que las imágenes estudiadas son las mismas. Al delinear el volumen en imágenes distintas, aunque sean muy semejantes, pueden aumentar las diferencias aunque sean de manera sutil, como le sucede a Mercé.

En contraposición a estos buenos resultados, la fiabilidad interobservador informada por Alcázar¹⁹¹ es muy distinta. La misma captura del volumen de pacientes con el endometrio estimulado o endometrio tumoral es interpretada por dos investigadores distintos. El ICC interobservador global, incluyendo a los dos subgrupos de mujeres es relativamente bajo (ICC 0,70; IC 95%: 0,50-0,83). Al analizar los dos grupos por separado, la fiabilidad interobservador es muy alta en el grupo del endometrio estimulado (ICC 0,98; IC 95%: 0,96-0,99), mientras que es especialmente baja entre las dos mediciones de volumen de las mujeres con endometrio tumoral (ICC 0,58; IC 95%: 0,12-0,84). La explicación a estas diferencias se basa en la dificultad para identificar la interfase entre el endometrio y el miometrio en las mujeres con tumores en los que puede haber infiltración miometrial. Mientras que en mujeres con endometrio estimulado esta línea es precisa y clara, la concreción de la interfase entre endometrio y músculo en la patología tumoral puede estar limitada y producir diferencias entre las dos medidas del volumen tumoral.

En nuestro trabajo el mismo observador analiza dos imágenes distintas. La variabilidad de las dos imágenes y su interpretación no ha producido en cambio diferencias importantes entre los volúmenes obtenidos, con una alta fiabilidad. Es evidente que en algunos casos la línea formada entre el endometrio y el miometrio se rompe y puede resultar difícil de

interpretar. Las diferentes formas de manejar e interpretar cada imagen pueden acarrear disparidades relevantes. En el futuro habría que investigar el impacto real de esta subjetividad interobservador en endometrios tumorales descrita por Alcázar en su trabajo.

En el presente estudio, el volumen del endometrio es significativamente superior en las mujeres premenopáusicas que en las postmenopáusicas, siendo casi el doble en el primer grupo. A pesar del paralelismo entre esta variable y el grosor endometrial, que se discutirá posteriormente, no encontramos diferencias significativas para el grosor de la mucosa uterina en tumores entre mujeres pre y postmenopáusicas. Aunque este grosor es también mayor en el grupo de la premenopausia, no llega a tener significación estadística. Esta diferencia es importante, ya que el estatus menopáusico se debe tener en cuenta en el análisis estadístico.

Los volúmenes tumorales no presentan diferencias significativas, en relación al grado histológico, sólo en los tumores de tipo endometriode, hecho que sí ocurría al estudiar el grosor endometrial. Sin embargo, sí hay diferencias significativas al comparar tumores de alto grado histológico frente a los demás, ya que el volumen es casi el doble en los tumores G3 (9,44 ml en tumores bien y moderadamente diferenciados y 20,86 ml en los pobremente diferenciados; $p=0,002$). Los tumores que infiltran el miometrio en profundidad, los que se extienden más allá del cuerpo uterino, los que tienen afectación ganglionar o aquellos con valores de ca-125 elevados también son más voluminosos que los que no tienen estas características.

En el trabajo de Galván¹⁹², publicado en 2010, el volumen del endometrio también se relaciona con ciertas características histológicas del cáncer, como el grado histológico, la infiltración miometrial, la invasión linfovascular, la afectación ganglionar o el estadio mayor de Ic (clasificación previa de la FIGO). Además el volumen endometrial presenta una asociación independiente con la profundidad de la invasión del miometrio, el estadio tumoral y la metástasis ganglionar.

El comportamiento es similar al descrito para el grosor endometrial. En este caso también se observa cómo los tumores más voluminosos se corresponden con unas características histológicas y de comportamiento más agresivos. A mayor volumen más presencia de tumores de alto grado y extensión más allá del útero. Esto refleja la mayor capacidad de proliferación, crecimiento y expansión de los tumores más agresivos que, por otra parte, son los que más crecen. Esta característica puede ser correctamente valorada con la medición del volumen tridimensional. Es conocido que los tumores de mayor tamaño tienen mayor riesgo de infiltrar en profundidad²²⁸ y que los tumores con menor diferenciación celular y más agresivos tienen también mayor posibilidad de infiltración profunda²¹⁹.

Al estudiar por separado a las pacientes pre y postmenopáusicas, las diferencias comentadas anteriormente, salvo la referida al nivel de ca-125, se observan únicamente en las mujeres postmenopáusicas. Este hecho, probablemente, es debido al limitado número de pacientes premenopáusicas (n= 15) de nuestro estudio, con lo que no se consiguen resultados significativos en las pruebas estadísticas aplicadas. Por lo tanto, en las mujeres premenopáusicas no podemos concluir que existan estas diferencias, salvo que en estudios posteriores se aumente el tamaño de la muestra de este grupo.

5.4. Elección entre grosor y volumen endometriales.

Las variables de grosor y volumen del endometrio estudian conceptos paralelos y muy semejantes. Como demuestra el coeficiente de correlación de Pearson obtenido ($r= 0,865$; $p<0,001$) y la Figura 43, las dos variables están relacionadas y siguen un comportamiento similar. Endometrios engrosados corresponden con volúmenes elevados. Galván et al.¹⁹² también encuentran una correlación significativa entre las dos variables ($r= 0,719$; $p< 0,001$).

La utilidad de ambas variables parece similar aunque no llega a ser exactamente igual. En el diagnóstico de la hemorragia postmenopáusica, según Gruboeck¹⁸³, Mansour¹⁸² u Odeh¹⁸⁵ el volumen endometrial es más sensible para detectar cáncer de endometrio, aunque el grosor de la mucosa uterina sea el método más sencillo. Mercé¹⁸⁶ no encuentra diferencias en el grosor endometrial entre los casos con hiperplasia y carcinoma, pero sí encuentra diferencias respecto al volumen del endometrio. La curva ROC confirma la mayor capacidad predictiva del volumen endometrial para detección del carcinoma de endometrio según este autor.

Estos resultados confirman la idea de que el volumen endometrial valora el tamaño tumoral de manera más completa que el grosor del endometrio. Esta medición sólo tiene en cuenta un eje del espacio en una imagen plana. Pierde la información que le pueden ofrecer los otros ejes del espacio. Un grosor del endometrio similar en dos pacientes puede corresponder con tumores más o menos voluminosos dependiendo de que el tamaño uterino sea mayor o menor respectivamente. El volumen valora la imagen en todos sus ejes y además puede analizar las irregularidades del contorno endometrial ajustándose más al tamaño real del tumor.

Sin embargo, en nuestra tesis los resultados del grosor y volumen endometriales difieren, en parte, de los mencionados en los párrafos anteriores, aunque los estudios no son totalmente comparables, puesto que existe una diferencia en el planteamiento. Estudian a

mujeres con patología benigna o maligna y sangrado postmenopáusico y no exclusivamente a pacientes con cáncer de endometrio.

En nuestro estudio, el área bajo la curva (AUC) de la curva ROC de estas dos variables para la detección de infiltración miometrial profunda no muestran diferencias significativas entre sí (Figura 44). El AUC es un indicador de la exactitud global de la prueba como método de diagnóstico y aunque es algo mayor para el grosor endometrial, no llegan a existir diferencias estadísticamente significativas entre ambas variables.

Lo mismo sucede para la detección de alto grado histológico (Figura 45), estadio avanzado (Figura 46) y valor de ca-125 elevado (Figura 47). En todos estos casos el AUC del grosor endometrial es levemente superior al del volumen endometrial pero sin que estas diferencias sean significativas.

A pesar de que teóricamente el volumen del endometrio valora el tumor de una manera global en todos los ejes del espacio, en este trabajo los resultados son similares a los de la medición única del grosor endometrial, utilizando un solo eje en el corte sagital del útero. Además, la utilización del volumen de la mucosa uterina en pacientes premenopáusicas, según nuestros resultados, no sería útil, y sólo debería tenerse en cuenta en mujeres postmenopáusicas.

En 2010 Opolskiene¹⁸⁸ determina la utilidad de la ecografía tridimensional para discriminar entre la patología benigna y maligna, con resultados contrapuestos a los trabajos descritos previamente. A pesar de que los volúmenes endometriales son superiores en la patología tumoral, existe una gran superposición entre la patología maligna y benigna. Además el AUC de la curva ROC para detección de malignidad del grosor endometrial es superior al del volumen del endometrio (0,82 frente a 0,78). Aunque en nuestro trabajo el objetivo del diagnóstico no sea el mismo que en el artículo de Opolskiene, en ambos casos el grosor endometrial presenta una capacidad diagnóstica algo mayor que la del volumen endometrial.

En el trabajo de Galván¹⁹², que es el más semejante a éste y el único realmente comparable por sus objetivos, no aporta los datos de la curva ROC del grosor endometrial ni compara esta variable con el volumen del endometrio. Sin embargo sí propone el mejor punto de corte del volumen endometrial para la predicción de infiltración profunda del miometrio: 2,328 cm³, para una sensibilidad de 92% y especificidad de 38%.

El mejor punto de corte considerado en nuestro trabajo es superior (13,53ml), con lo que se mejora la especificidad. Con este valor la sensibilidad es de 81,5% y la especificidad de 65,6%. Con el volumen endometrial de 7,38ml, se obtiene una sensibilidad equivalente a la del

trabajo de Galván (92,6%) y una especificidad superior (44,3%). Sin embargo con el primer punto de corte, se consigue disminuir la sensibilidad levemente y mejorar la especificidad, evitando diagnósticos erróneos de infiltración miometrial profunda que suponen cirugías más amplias, complejas y agresivas.

En cuanto al grosor del endometrio, el punto de corte óptimo según nuestro estudio, para sospechar malignidad es de 21,5mm (sensibilidad 81,5% y especificidad 67,2%). No se disponen de datos comparables en la literatura.

Por último, hay que valorar el tiempo empleado para la delimitación del volumen en el programa informático, que puede ser para cada volumen calculado con una rotación de 9° en cada paso de entre 5 y 10 minutos. No obstante, este tiempo invertido nos permite conocer simultáneamente los índices de vascularización 3D-PDA y el volumen tumoral. Para calcular estos índices, es necesario delimitar el volumen tumoral y el software nos informa de los datos de vascularización tumoral y el volumen. Por ello no supone un incremento real de tiempo empleado en la valoración de las imágenes.

La medición del grosor endometrial se realiza habitualmente durante la exploración ecográfica y tampoco supone un aumento en el tiempo de exploración.

5.5. Índices de vascularización 3D en la valoración del cáncer de endometrio.

Existen varios trabajos que estudian los índices de vascularización 3D y su utilidad para el diagnóstico diferencial entre la patología benigna y maligna en mujeres con metrorragia postmenopáusica. Sin embargo, sólo en un trabajo hasta el momento se hace referencia a la relación que puedan tener estas variables con las características tumorales y su utilidad en la práctica clínica.

En el primer trabajo publicado por Odeh¹⁸⁵, los índices de vascularización son superiores en el grupo de la patología endometrial maligna frente a la benigna. Estos índices se pueden complementar además con los resultados del volumen endometrial para disminuir los falsos negativos. Los resultados de Mercé son similares¹⁸⁶, que asimismo relaciona los índices de vascularización más elevados con tumores de mayor profundidad de invasión miometrial. Alcázar¹⁸⁷ encuentra que IV e IVF, pero no IF, discriminan entre la patología benigna y maligna. Para Opolskiene¹⁸⁸ sólo el modelo que incluye el IV junto con el grosor endometrial es útil para

el diagnóstico de la patología maligna, mientras que el resto de índices o el volumen del endometrio no son superiores al uso exclusivo de su grosor.

En estudios experimentales, basados en modelos de laboratorio, estos índices se han mostrado útiles, pero están expuestos a variabilidad en función de los ajustes del ecógrafo y las características de la paciente. En este trabajo se ha tratado de reducir esta variabilidad mediante el uso de la ecografía transvaginal^{153, 160}, para acercar lo máximo posible el tumor a la sonda ecográfica, y manteniendo constantes los ajustes y parámetros de medición ecográficos¹⁵⁶. Se ha tratado en todo momento de realizar el barrido lo más rápido posible, pero manteniendo la calidad de la imagen, para así minimizar la incidencia sobre los índices de vascularización¹⁶¹. La adopción de estas medidas para garantizar la mayor estabilidad y reproducibilidad de las imágenes parece haber sido exitosa.

El grado de acuerdo entre las dos mediciones de cada uno de los índices ha sido alto en este estudio, al comparar los índices entre volúmenes diferentes del mismo tumor. Para ello se ha utilizado el ICC, comentado previamente. Existe cierta arbitrariedad en la interpretación de este estadístico. Se acepta que un valor mayor de 0,75 representa un grado de acuerdo muy bueno²⁹⁰. El IV y el IVF presentan muy buenos valores del índice de correlación intraclase con un alto grado de acuerdo. El IF, sin embargo, aunque con un coeficiente de correlación intraclase superior a 0,75, es menor que el de las otras dos variables. Por este motivo se han utilizado los dos valores obtenidos para el IF en el análisis estadístico realizado.

En los siguientes apartados se comentaran los resultados de cada índice de manera individual.

5.5.1. Análisis del Índice de Vascularización (IV).

El IV hace referencia al porcentaje del volumen definido que es ocupado por vóxeles con color. Es por tanto, el porcentaje del volumen tumoral en el que se observa vascularización y representa los vasos en el volumen.

El grado de acuerdo obtenido entre las dos mediciones realizadas del IV es muy alto (ICC 0,959) y por tanto su reproducibilidad es alta entre volúmenes del mismo tumor obtenidas en distintos momentos. La cantidad de vóxeles con color que medimos en el volumen se mantiene estable, como parece lógico pensar puesto que la vascularización tumoral se debe mantener estable y constante en las dos adquisiciones de volumen realizadas con pocos minutos de diferencia.

El estudio de la reproducibilidad arroja resultados similares en la literatura, con muy buenos resultados. Mercé¹⁹⁰ obtiene un ICC intraobservador de 0,97, en el plano coronal y con un paso de rotación de 9°, en la medición del IV endometrial. Alcázar¹⁹¹ estudia el ICC interobservador siendo, para el IV endometrial, 0,94. Opolskiene¹⁸⁸ aporta en su trabajo, unos ICC muy elevados (0,993 para el IV en el endometrio y 0,978 para el IV de una corteza subendometrial de 2mm).

Los valores del IV tampoco varían en función de características personales como estado menopáusico, paridad o presencia de ciertas enfermedades.

En múltiples trabajos está demostrado que los tumores de peor pronóstico presentan mayor neovascularización^{78, 82-84}. Uno de los objetivos que se persigue en este trabajo es mostrar cómo esta mayor vascularización puede ser medida con los índices de vascularización, como reflejo real de lo que ocurre dentro del tumor.

El IV se podría comparar con la medición de la densidad microvascular, utilizada para medir la angiogénesis asociada a tumores. Estas dos variables son bastante semejantes, puesto que la MVD mide el número de microvasos en el tumor. Este parámetro anatomopatológico se correlaciona con características tumorales de agresividad y es además un factor pronóstico independiente de la supervivencia⁶⁹. La MVD es más alta a mayor malignidad de la lesión, siendo los recuentos superiores en la hiperplasia compleja de endometrio que en la hiperplasia simple, y mayor en el adenocarcinoma de endometrio que en la hiperplasia compleja⁸⁵. De este modo, lo esperable es que el comportamiento del IV sea similar al MVD.

En la literatura hay ejemplos de este paralelismo. Alcázar et al.¹⁸⁷ encuentran, en mujeres postmenopáusicas con sangrado y endometrio engrosado, valores de IV significativamente superiores en el cáncer de endometrio frente a la patología benigna (pólipos, atrofia quística, miomas submucosos o hiperplasia endometrial). El IV fue además el mejor factor de predicción de cáncer de endometrio entre todos los índices de vascularización al analizar la curva ROC (AUC 0,902; IC 95%: 0,842-0,962). Mercé¹⁸⁶ también encuentra valores superiores en los casos de carcinoma de endometrio frente a hiperplasia (13,26% frente a 2,75%; $p < 0,001$).

Odeh¹⁸⁵ compara el IV entre histología normal y patológica (que incluye hiperplasia y carcinoma de endometrio) siendo estas diferencias también significativas (2,27% frente a 2,95%; $p = 0,022$), aunque en este trabajo la valoración de los resultados está limitada. El grupo de hiperplasia incluye casos con atipias y sin atipias, siendo estas dos entidades totalmente distintas en su pronóstico y su tratamiento. Al unir en el mismo grupo a pacientes con los dos tipos de hiperplasia mencionados, se está creando un grupo muy heterogéneo que puede ser

difícil de comparar. Si además lo incluimos en el grupo del cáncer de endometrio, como realiza Odeh, la comparación resulta aún más forzada y poco concluyente. En nuestro trabajo hemos incorporado en el grupo del cáncer de endometrio a aquellas mujeres con diagnóstico histológico de hiperplasia con atipias, puesto que las consecuencias y tratamientos son similares, además de la alta frecuencia de adenocarcinoma oculto en estas pacientes.

Sin embargo, para Opolskiene¹⁸⁸ los índices de vascularización 3D no discriminan correctamente entre la patología benigna y maligna del endometrio. En el caso del IV, existen diferencias significativas entre enfermedad benigna y maligna, con un AUC de la curva ROC de 0,82 (IC 95%0,69-0,94). Para este autor, estos resultados no son superiores a la medición única del grosor del endometrio y el efecto de añadir IV a dicho grosor en el análisis multivariante no mejora la discriminación entre patología endometrial benigna y maligna.

Al analizar las características tumorales en nuestro trabajo, el IV se encuentra elevado en aquellos tumores de mayor agresividad biológica. Los tumores endometrioides G3 presentan un mayor porcentaje de IV (12,39% (13,83)), que los tumores de menor grado G1 y G2 (4,6% (8,47) y 4,69%(7,72), respectivamente) de manera significativa. Lo mismo sucede al comparar el conjunto de los tumores de alto grado histológico (endometrioides G3, de células claras y seroso-papilares) con los tumores de mejor comportamiento. Los primeros presentan unos índices de vascularización mayores de manera estadísticamente significativa (9,19% (15,55)) que los restantes (4,19% (8,11)).

El IV refleja una mayor vascularización tumoral que puede ser cuantificada de esta manera. Este aumento de vascularización, aunque se relaciona con una mayor agresividad histológica, no se correlaciona con otras variables de pronóstico negativo. No existen diferencias significativas entre los tumores respecto a la infiltración miometrial, la extensión de la enfermedad más allá del cuerpo uterino, la invasión linfovascular, la metástasis ganglionar o el valor elevado de ca-125.

En el trabajo de Galván¹⁹², que correlaciona los índices de vascularización con las características tumorales, sí se encuentran diferencias significativas para el IV en cuanto a grado histológico, infiltración profunda del miometrio, afectación cervical, invasión linfovascular, afectación ganglionar o estadio tumoral mayor o igual de Ic (clasificación previa de la FIGO). Es más, este índice se relacionaba de manera independiente con la infiltración miometrial profunda, el estadio tumoral y el grado tumoral. Este ha sido el primer trabajo publicado que relaciona estas variables y los índices de vascularización. Los resultados son algo distintos a los de nuestro trabajo, puesto que sí encontramos una relación con el nivel de

agresividad reflejada en el grado histológico, pero no en el resto de variables que tienen también factor pronóstico negativo.

Mercé¹⁸⁶ también ofrece datos preliminares en un trabajo sobre la capacidad de discriminación de los índices 3D entre patología benigna y maligna. El IV es superior en los casos de estadios mayores de I o en invasión miometrial mayor del 50%. No hay diferencias según el grado histológico o la afectación ganglionar. Este trabajo se diseñó con otro objetivo y el número de pacientes con cáncer de endometrio era de 55, por lo que estos resultados se deben valorar con cautela.

Según Epstein²⁹¹, el aspecto ecográfico del tumor y la distribución del árbol vascular, valorados mediante la ecogenicidad y una escala subjetiva de la vascularización, están asociados con el estadio tumoral, el grado histológico y el tamaño tumoral. Los tumores de alto grado tienen un aspecto menos ecogénico y un árbol vascular extenso con múltiples vasos, con alta puntuación en la escala de vascularización. Los tumores de bajo grado son hiperecogénicos y tienen una vascularización con baja puntuación en la escala. Aunque el método que proponen de clasificación es muy claro, es muy dependiente de la subjetividad de la persona que interpreta las imágenes. En nuestro trabajo, la vascularización de los tumores más agresivos también es mayor, pero se valora con unos índices objetivos calculados sobre el volumen tumoral. Sería necesario demostrar la reproducibilidad del método subjetivo utilizado por Epstein.

Estas diferencias en los resultados son frecuentes en los trabajos sobre los índices de vascularización 3D, pero también en los estudios sobre el Doppler pulsado. Pueden deberse a la dificultad de igualar los diversos ajustes del ecógrafo, al solapamiento que se produce en los valores entre la patología benigna y maligna o a la variabilidad de cada paciente (hábito corporal, profundidad del tejido a estudiar o la composición de los tejidos).

Las curvas ROC del IV obtenidas en nuestro trabajo arrojan resultados similares a los ya mencionados en los párrafos precedentes. La curva se acerca o se superpone a la diagonal en las curvas de infiltración profunda del miometrio, enfermedad avanzada o valor de ca-125 elevado. En estos tres casos el intervalo de confianza del AUC incluye el 0,5, siendo la curva ROC no significativa y no útil como prueba diagnóstica.

La curva ROC para la detección de alto grado histológico si se aleja de la diagonal. El AUC es de 0,724 (IC 95%: 0,613-0,834), siendo estadísticamente significativo. El mejor punto de corte obtenido es de 5,643%, para una sensibilidad de 68% y una especificidad de 66,7%. Al disminuir el valor del IV a 3,115%, conseguimos mejorar la sensibilidad, detectando hasta un

80% de los casos de alto grado histológico, pero a costa de disminuir la especificidad hasta 49,2% y aumentando por ello el número de falsos positivos.

En el único trabajo comparable, el mejor punto de corte del IV de la curva ROC que ofrece Galván¹⁹² para la predicción de una pobre diferenciación del grado histológico es de 9,821%, con una sensibilidad de 81% y especificidad de 60%. Este autor logra un punto de corte con una sensibilidad mayor que en nuestro trabajo para una relativamente buena especificidad. Con los datos de nuestro trabajo y el punto de corte óptimo publicado por Galván, la sensibilidad sería de 44% y la especificidad de 82,5%. Sin embargo no conocemos sus resultados del AUC para IV.

Llama la atención lo dispar del valor del IV para el punto de corte entre los dos trabajos. El valor absoluto de IV obtenido en el trabajo de Galván es superior a los de nuestro trabajo. Como ejemplo, la mediana (amplitud intercuartil) de IV en el grupo de G3 es de 22,0 (28,6) mientras que en el grupo G1-2 es de 7,311 (13,8). En nuestro trabajo los valores son inferiores: para los tumores G3 es 9,19(15,55) y para G1-2 es de 4,19 (8,11). Los ajustes del ecógrafo utilizado en los dos trabajos no son iguales y ello implica estas diferencias en los datos, siendo los valores brutos útiles sólo para la muestra de cada estudio. Como ejemplo, la PRF utilizado por nosotros es de 0,9, mientras que Galván utiliza la PRF 0,6. Para este trabajo se ha preferido la PRF 0,9, ya que así se obtenía una imagen menos saturada de color que permitía definir mejor el contorno tumoral y estudiar mejor las imágenes. Al utilizar un ajuste de la PRF menor, la cantidad de color aumenta y por ello el IV es superior.

A pesar de ello, aunque los valores absolutos no sean comparables, sí podemos valorar las curvas ROC y el AUC obtenidos y comparar los resultados entre los dos trabajos.

5.5.2. Análisis del Índice de Flujo (IF).

Se entiende por IF a la intensidad de la vascularización, medida mediante la señal del power-Doppler. Es la media del valor del color en todos los vóxeles coloreados. Es un indicador de la cantidad de sangre que fluye por el volumen seleccionado.

Este índice es el que peor grado de acuerdo presenta de los tres índices 3D (Tabla 22). Este resultado no es malo puesto que se acepta que un ICC mayor de 0,75 es muy bueno. Sin embargo contrasta con los otros índices que obtienen ICC superiores a 0,95.

Para descartar que la diferencia entre los dos IF calculados se deba a algún tipo de sesgo se relacionaron la media de los índices de flujo con la diferencia de medias de estos dos valores. Como se observa en la Figura 48, la nube de puntos no sigue ninguna distribución característica. Los puntos se distribuyen de una manera aleatoria ocupando la gráfica de

manera difusa, por debajo de una diferencia de 10. No parecen existir diferencias en el valor de la variable por el valor de la misma. Las diferencias entre los IF de cada paciente no se encuentran afectadas por el valor absoluto de estos valores. Las mayores diferencias entre los dos valores de IF no se asocian con un valor mayor o menor de la media de éstas, ni sucede al contrario. De este modo descartamos un sesgo en las diferencias entre los dos valores de IF que esté relacionado con la presencia de valores altos o bajos del índice de flujo.

Los ICC de los artículos sobre la metrorragia en mujeres postmenopáusicas comentados en el apartado anterior son elevados. Para Mercé¹⁹⁰ el ICC intraobservador del IF en el plano coronal y paso de rotación de 9° es de 0,90. Según Alcázar¹⁹¹, en endometriosis tumorales y en un estudio interobservador el ICC es de 0,94. El valor más elevado lo obtiene Opolskiene¹⁸⁸ con un ICC de 0,998 en un estudio intraobservador. Previamente, Raine-Fenning¹⁵⁸ ya había observado ICC muy elevados para el IF, tanto intraobservador (0,9943) como interobservador (0,9918), en el estudio de la vascularización del endometrio en mujeres durante ciclos de estimulación ovárica.

Todos estos índices son muy superiores al obtenido en este trabajo, aunque se mantiene dentro de un valor considerado como bueno²⁹⁰. Al analizar la metodología de cada estudio se encuentran algunas diferencias que pueden ser importantes. Así, en el trabajo de Mercé¹⁹⁰ un solo ecografista realiza las capturas y obtiene dos volúmenes para cada paciente. Ese mismo investigador estudia los volúmenes y obtiene los índices de vascularización con distintos ejes de rotación (longitudinal y coronal) y con dos pasos de rotación distintos (15° y 9°). En el artículo de Alcázar¹⁹¹, un solo ecografista obtiene un volumen de cada paciente que luego estudian dos investigadores. En el trabajo de Opolskiene¹⁸⁸ la misma imagen se valora por el mismo investigador con una semana de diferencia. Se comparan los resultados de dos mediciones de la misma imagen en un momento distinto. Raine-Fenning¹⁵⁸ también utiliza un solo volumen capturado que luego es revisado por dos investigadores cinco veces consecutivas.

Cada uno de estos trabajos tiene diferencias de estrategia leves respecto a los otros. Los tres últimos tienen en común la utilización de un único volumen capturado para ser estudiado posteriormente. Mientras que nuestro trabajo y el de Mercé¹⁹⁰ se utilizan dos capturas distintas que son valoradas por el mismo investigador posteriormente.

En los primeros, los índices de correlación intraclase son muy elevados, Raine-Fenning¹⁵⁸ y Opolskiene¹⁸⁸ obtienen valores cercanos a 1, que supone la coincidencia total. Este alto grado de acuerdo se debe muy probablemente a que la imagen analizada es la misma y a que la única diferencia reside en la delimitación del volumen a seleccionar, que como se ha

analizado previamente es una técnica muy reproducible. De este modo la posibilidad de que existan diferencias en el IF es mínima.

Sin embargo, en el trabajo de Mercé¹⁹⁰ se obtiene un ICC que aunque bueno es más discreto (ICC 0,90). Esta diferencia es más evidente cuando en el mismo trabajo se obtiene ICC de 0,97 tanto para IV como IVF. Mercé encuentra que la diferencia es aún mayor al estudiar la fiabilidad en la vascularización subendometrial. El ICC de IF es de 0,86 mientras que para IV e IVF es de 0,98 y 0,97 respectivamente. Puesto que la delimitación del volumen es una técnica muy reproducible y fiable, como se vio previamente, la diferencia radica en las dos imágenes distintas utilizadas.

En nuestro trabajo la diferencia es aún mayor. Mientras que los ICC de IV e IVF son muy similares (0,959 y 0,963, respectivamente) el ICC de IF es 0,79.

Buscamos una explicación para esta diferencia de manera intuitiva, sabiendo que el IF valora la cantidad de color de los vóxeles incluidos en el volumen seleccionado o la cantidad de sangre que fluye por ese volumen en un momento determinado. De este modo, el IF es muy susceptible a las fluctuaciones del flujo sanguíneo que se producen en cada momento del ciclo cardiaco, con un flujo máximo coincidiendo con la sístole cardiaca y un flujo mínimo en el momento de la diástole. Esta variabilidad del ciclo es la que supuestamente determina estas diferencias en el IF, siendo suficiente para disminuir la fiabilidad del IF entre dos imágenes tomadas a la misma paciente con unos minutos de diferencia. En cada exploración se ha intentado conseguir un equilibrio entre la velocidad de captura, para lograr un volumen en el menor tiempo posible, y una óptima calidad de la imagen. Un menor tiempo de barrido podría influir en el Doppler color de cada captura, reduciendo la variabilidad del ciclo cardiaco, pero afectaría a la calidad de la imagen obtenida. Sin embargo, el barrido de la sonda ecográfica dura al menos 10 segundos y por el momento este tiempo es difícil de disminuir. Además es imposible, por ahora, ajustar el momento de la captura con el ciclo cardiaco de la paciente.

Järvelä¹⁸⁰ apunta también a la influencia del ciclo cardiaco en su trabajo sobre la variabilidad intraobservador e interobservador en el estudio de la vascularización del ovario. Se analizaron tres imágenes distintas para cada paciente, capturadas por dos ecografistas distintos. El IF presenta la menor reproducibilidad de los tres índices 3D-PDA y la mayor diferencia entre las mediciones de cada índice.

A pesar de ello, hay que tener en cuenta que el ICC de este trabajo es superior a 0,75 y que, por tanto, debe ser considerado como bueno y, como veremos a continuación, útil en la práctica clínica, aunque siempre dicha utilidad estará sujeta a la variabilidad de IF debida al momento de la captura del volumen.

Al igual que sucede con el IV no existen diferencias en el IF en cuanto a menopausia, HTA, DM o tratamiento hormonal previo. Tampoco existen diferencias respecto a la paridad para el IF1. Sin embargo, las nulíparas presentan un IF 2 significativamente superior al de las mujeres que han parido alguna vez. Posteriormente, la comparación de medianas entre la media de los dos valores de IF también es significativamente superior en el grupo de las nulíparas. Es difícil encontrar una explicación a este comportamiento, salvo que exista alguna diferencia en la vascularización en las mujeres que han tenido algún parto que disminuya el flujo endometrial y, por ello, el índice de flujo.

El embarazo produce alteraciones en el útero y en su vascularización, que se recuperan parcialmente después del parto. El útero recupera aproximadamente su tamaño habitual. Sin embargo, persiste una cavidad endometrial algo más grande, con capas musculares más gruesas y vasos más tortuosos que en las mujeres nulíparas²⁹². Van Shoubroeck²⁹³ observa un incremento de los índices de pulsatilidad en ambas arterias uterinas entre el día 3 y la semana 6 después del parto, momento en el que los valores son máximos. Pirhonen²⁹⁴ describe un débil incremento de las resistencias vasculares en las arterias uterinas de mujeres con partos previos.

Los artículos que mencionan alguna relación entre la paridad y las resistencias vasculares uterinas son muy escasos. No existe evidencia sobre este tema. El aumento de resistencias se podría deber a que en el útero de mujeres con partos previos habría un miometrio más grueso y unos vasos alterados que elevarían las resistencias vasculares uterinas. Este aumento de resistencias se podría observar también en el endometrio tumoral, ya que su vascularización procede de las arterias uterinas y explicaría la tendencia observada en nuestro trabajo. Sin embargo, estas diferencias no tienen luego trascendencia clínica ni diagnóstica real, como se expondrá más adelante.

Los tumores de alto grado histológico (endometrioides G3, seroso-papilar y tumores de células claras) tienen unos índices de flujo significativamente superiores a los de menor grado histológico (G1 y G2). Lo mismo sucede en tumores endometrioides. Así, los tumores endometrioides G3 tienen valores de IF significativamente más elevados que los G1, aunque no existen diferencias entre G3 y G1 con G2.

Fisiológicamente este aumento del índice de flujo en estos tumores más agresivos se puede relacionar con la angiogénesis y los vasos producidos en estas situaciones patológicas. Los vasos tumorales presentan estructuras anormales con gran variabilidad en sus diámetros y configuración tridimensional, claramente diferenciados de los vasos de tejidos sanos. El

objetivo final es conseguir vasos que faciliten un gran aporte sanguíneo que permita el rápido crecimiento tumoral, hecho que en condiciones normales estaría muy limitado.

El aumento del índice de flujo en los tumores de alto grado histológico sería un reflejo de la mayor necesidad de aporte sanguíneo y su correspondiente adaptación vascular gracias a la angiogénesis.

En otras características tumorales relacionadas con peor pronóstico no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, al igual que sucedía con el IV. Sin embargo en el caso del IV los resultados podrían considerarse más acordes. A pesar de no existir significación estadística, los tumores con mayor infiltración del miometrio, presencia de invasión linfovascular o nivel de ca-125 elevado tienen valores superiores de IV. En los tumores de extensión más allá del cuerpo uterino no existen prácticamente diferencias. Al analizar estas mismas variables para el IF, tampoco existen diferencias e incluso los resultados son contrarios a lo esperado. Sólo los tumores con mayor infiltración miometrial tienen un valor de IF mayor. Los tumores limitados al cuerpo del útero y menos extendidos, tienen valores de IF semejantes a los tumores más avanzados. Los tumores sin afectación linfovascular presentan un IF mayor que los que no la tienen. La existencia o no de metástasis ganglionar no parece afectar el valor de IF puesto que en ambos grupos su valor es muy similar.

Al igual que la MVD, el IV puede tener mejor correlación con ciertos factores pronósticos del tumor que el IF. El aumento del tamaño de la muestra podría mejorar los resultados y definir mejor la tendencia hasta lograr una significación estadística en este caso. Sin embargo la cantidad de flujo sanguíneo, representado por el IF, no parece tener un significado tan claro como factor pronóstico en algunas variables, salvo el grado histológico e, incluso, a veces su sentido es contradictorio.

El resultado de la comparación entre las medianas de IF 1 e IF 2 es dispar en cuanto a nivel de ca-125. Para los valores de IF 1 no se demuestran diferencias entre ambos valores ($p=0,087$), mientras que para IF 2 la significación estadística es clara ($p=0,019$). El análisis de los valores medios de IF 1 e IF 2, presenta una significación límite aunque no suficiente ($p=0,054$), por lo que se asume definitivamente que no hay diferencias de IF entre los tumores con niveles de ca-125 elevados y normales.

Galván¹⁹² describe en su trabajo diferencias significativas de IF entre tumores de alto y bajo grado histológico, tumores con infiltración profunda y superficial del miometrio, presencia de afectación cervical e invasión linfovascular o no y estadio mayor de Ic de la antigua clasificación de la FIGO. A diferencia de los otros dos índices de vascularización, no hubo diferencias en el valor de IF entre tumores con y sin metástasis ganglionar. Los resultados

de este trabajo son discrepantes con el nuestro, ya que sólo existe coincidencia respecto al IF y al grado de diferenciación tumoral. Como ya se ha indicado es el único trabajo similar al nuestro.

Mercé¹⁸⁶ analiza también sus resultados, en un trabajo realizado en mujeres postmenopáusicas con metrorragia, en el subgrupo de mujeres con diagnóstico de carcinoma de endometrio. Sólo encuentra diferencias de IF entre los tumores según la profundidad de la invasión miometrial, pero no según al estadio, grado histológico y presencia de afectación ganglionar.

Como se puede comprobar por los resultados descritos previamente los datos publicados hasta el momento en la literatura, además de estar muy limitados en número de casos, son discordantes entre sí.

Las curvas ROC para el diagnóstico de cada variable se comportan de manera semejante a los datos ya comentados. Las gráficas que relacionan la sensibilidad y la especificidad están muy cercanas a la diagonal, que representa que la prueba no tiene utilidad diagnóstica, salvo para la detección de alto grado histológico.

El AUC de la curva ROC, que se observa en la Figura 62, de IF 1 para la detección de alto grado histológico es levemente superior al AUC de IF 2 (0,732 y 0,689 respectivamente). De manera concordante, utilizando unos puntos de corte muy parecidos, se obtiene una mejor sensibilidad con igual especificidad para la variable IF 1 (Tabla 30). No existen datos comparables en la literatura sobre los mejores puntos de corte ni sobre las curvas ROC, dado que el trabajo de Galván¹⁹² no incluye los resultados de las curvas ROC para IF.

5.5.3. Análisis del Índice de Vascularización Flujo (IVF).

El IVF representa una mezcla de IV e IF. Es la media del valor del color de todos los vóxeles del volumen. Equivale a la perfusión sanguínea del tejido, ya que tiene en cuenta la cantidad de vasos y la intensidad del flujo dentro del volumen que se está estudiando.

En nuestro trabajo, la obtención de distintas mediciones del IVF tiene un alto grado de acuerdo. El ICC es el más alto de los tres índices de vascularización comentados (ICC 0,963), aunque muy semejante al IV. Se ha logrado un alto grado de acuerdo entre las dos mediciones de IVF realizadas por el mismo investigador entre los dos volúmenes.

En los trabajos ya comentados previamente los resultados son muy similares al nuestro. Mercé¹⁹⁰ aporta un ICC de 0,97, igual a IV y superior a IF (intraobservador). Para Alcázar¹⁹¹ el ICC de IVF es el más alto de los tres (ICC 0,95) (interobservador). Los valores son

mayores para Opolskiene¹⁸⁸, que informa de un ICC de 0,988 (intraobservador), y sobre todo para Raine-Fenning¹⁵⁸ que describe los grados de acuerdo más altos (ICC 0,997, intraobservador; ICC 0,9922, interobservador).

El grado de acuerdo es bueno en todos los trabajos, independientemente de si se había empleado un volumen o dos distintos o si las imágenes habían sido analizadas por el mismo investigador o dos diferentes. La información contenida en este índice es muy fiable.

El comportamiento de este parámetro es muy similar a los dos índices descritos previamente. Es lógico que así sea, puesto que el IVF se calcula a partir de IV e IF, y contiene información de ambos.

No existen diferencias estadísticas significativas en los valores de IVF para ninguna de las características demográficas estudiadas, como menopausia, paridad, presencia de HTA o DM y tratamiento hormonal previo. En el caso de la paridad se encuentra un nivel de significación de $p = 0,056$. En las mujeres que no han tenido hijos la mediana de IVF es 2,48, mientras que en las mujeres con partos previos es 1,47. Estas diferencias que bordean la significación estadística también se observaron para IF, y en menor medida para IV, como se ha comentado en el apartado anterior.

Los tumores de alto grado histológico presentan valores aumentados de IVF respecto a los de menor grado, con una significación estadística elevada ($p = 0,001$). Lo mismo sucede entre los tumores de histología endometriode de alto grado y los de moderado y bajo grado histológico ($p = 0,002$). En cambio, no se encuentran diferencias entre las demás características tumorales, únicamente en los tumores con niveles elevados de ca-125 existe una tendencia a presentar un mayor valor de IVF.

El comportamiento es similar a los otros índices 3D-PDA. Los tumores de alto grado histológico tienen índices más elevados. El IVF representa la perfusión tisular, ya que por definición es la unión de la cantidad de vascularización y la cantidad de flujo.

El crecimiento tumoral y su persistencia dependen de la vascularización del tumor. Utilizando diversas técnicas in vivo, se pueden conocer los requerimientos vasculares y metabólicos de un tumor. Aunque las relaciones entre vascularización y metabolismo son complejas, los requerimientos metabólicos se comportan generalmente de manera paralela a las alteraciones hemodinámicas tumorales. El balance entre los dos parámetros es un indicador de la probabilidad de progresión y respuesta del tratamiento²⁹⁵. Estas relaciones se han estudiado, entre otros, en el cáncer de mama. Las pacientes que tenían tumores con flujos sanguíneos o índices de actividad metabólica elevados o estables durante el tratamiento

quimioterápico neoadyuvante presentaron mayor recurrencia y mortalidad que las pacientes con tumores que presentaban descensos de los mismos²⁹⁶.

De modo semejante a lo descrito en otros tipos de tumores, el incremento de IVF en los cánceres de endometrio más agresivos y, por tanto, en la perfusión, indicaría el aumento de las necesidades metabólicas neoplásicas, que deben ser mantenidas mediante el aumento del aporte sanguíneo. Esta elevación de las necesidades metabólicas se puede demostrar con la ecografía tridimensional, el power-Doppler y los índices de vascularización 3D-PDA.

Los datos en la literatura son contradictorios para IVF. Según Galván¹⁹², existen diferencias en el valor de IVF en múltiples características tumorales. El IVF es mayor de manera significativa en los tumores de alto grado histológico, infiltración miometrial profunda, afectación cervical, presencia de infiltración linfovascular, metástasis ganglionar o estadio superior o igual a Ic de la clasificación previa de la FIGO. En cambio Mercé¹⁸⁶ sólo encuentra diferencias según el grado de infiltración tumoral, pero no según estadio, grado histológico o afectación ganglionar. Al igual que con los índices de vascularización previos, en nuestro trabajo se han encontrado resultados diferentes.

La curva ROC para detección de alto grado histológico (Figura 69) es la única con buena capacidad diagnóstica, ya que todas las demás incluyen el 0,5 en su intervalo de confianza. El AUC obtenido es aceptable (0,726) y muy similar a los AUC de IV e IF. No existen datos comparables en la literatura del AUC ni de los puntos de corte idóneos.

5.6. Utilidad de la ecografía 3D y sus índices de vascularización.

Los tres índices de vascularización 3D descritos son útiles para la detección de los tumores de alto grado histológico. Estos tumores tienen un comportamiento más agresivo y se correlacionan con una peor supervivencia. Conocer esta característica es importante ya que en estos tumores es necesario realizar una cirugía más amplia, que incluye el estudio ganglionar. Sin embargo no parece existir una relación con otras características tumorales de carácter negativo desde el punto de vista pronóstico.

El grado de diferenciación tumoral es una característica del tumor muy importante por su relación con la prevalencia de metástasis ganglionares, pero el grado histológico obtenido mediante la biopsia no siempre coincide con el grado diagnosticado tras el estudio de la pieza quirúrgica. Algunos trabajos describen una concordancia que varía entre 56 y 85%. Berretta

refiere una concordancia del 63%²³⁹, siendo la mayoría de los casos divergentes infraestimaciones del grado histológico.

En nuestro trabajo, solamente en la mitad de los casos existe una concordancia entre el diagnóstico inicial y final del grado histológico. Una cuarta parte de los informes de la biopsia de endometrio no hacen referencia al grado histológico y el resto de los casos no son coincidentes con el diagnóstico histológico final. Al igual que ocurre en el trabajo de Berretta, la mayoría de estos diagnósticos erróneos (91,3%) son infraestimaciones, con lo que se planificarán muchas intervenciones insuficientes desde el punto de vista oncológico, ante un supuesto bajo grado histológico. Por ello, el estudio 3D-PDA nos puede aportar información adicional que nos ponga en aviso de casos en los que el diagnóstico de la biopsia sea incompleto o erróneo. Con los puntos de corte descritos para los tres índices 3D-PDA se obtienen valores de sensibilidad entre 68-76% y de especificidad entre 62-67% (Tabla 26, Tabla 30 y Tabla 34).

Sólo existe un trabajo publicado hasta el momento que estudia las características tumorales y los índices 3D-PDA. Los demás trabajos utilizan estos índices en el estudio de la metrorragia postmenopáusica y sus resultados son poco valorables. Además de la escasez de datos, estos son discordantes y limitan la posible interpretación de los mismos. Mientras que en nuestro trabajo sólo existen diferencias en cuanto al grado histológico, Galván obtiene diferencias en los tres índices para todas las características histológicas, salvo para la existencia de metástasis ganglionar según el valor de IF.

Como se describió previamente, el ICC intraclase del volumen endometrial es muy cercano a 1. La delimitación de los volúmenes es muy fiable, incluso entre volúmenes distintos del mismo tumor como en nuestro trabajo. Puesto que para conocer los índices 3D-PDA es necesario delimitar el volumen, los índices obtenidos se basan en volúmenes correctamente trazados. IV e IVF tienen unos ICC muy buenos. IF, a pesar de tener un ICC considerado como bueno, debe ser valorado con precaución ya que los otros dos índices presentan mayor fiabilidad. La variabilidad presentada en este trabajo, debida probablemente a las diferencias durante el ciclo cardíaco, no puede ser controlada y parece más lógico utilizar IV o IVF que muestran mediciones más fiables.

Los AUC de IV e IVF son muy semejantes y son significativos. De nuevo los datos obtenidos para IF son variables. El AUC de IF 1 es ligeramente superior a los índices previamente mencionados, sin embargo para IF 2 el valor es bastante inferior y no supera 0,7. De este modo IF parece menos fiable.

En el análisis de los puntos de corte óptimo se objetivaron buenos resultados para IF, con valores de sensibilidad superiores al 70% y especificidad de 64%. Pero por lo comentado previamente parece más seguro utilizar cualquiera de los otros dos índices. En el punto de corte en el que IV e IVF obtienen un buen valor de sensibilidad (68%), IV consigue una especificidad más alta que IVF (66,7% y 61,9%, respectivamente).

Según Galván¹⁹², IV fue el único parámetro que se asoció independientemente con el grado tumoral elevado. Al igual que el volumen endometrial, el IV se relacionó de forma independiente con la infiltración miometrial y el estadio tumoral. Estas asociaciones no se produjeron en ninguno de los otros índices 3D-PDA.

De este modo el IV parece el índice de vascularización de la ecografía tridimensional más útil para el diagnóstico del grado histológico elevado en el cáncer de endometrio.

No obstante, existen algunas limitaciones de la ecografía que parece necesario abordar en el futuro si se desea utilizar esta técnica de manera eficaz.

Aunque los resultados de los índices de vascularización parecen relacionar sus valores con ciertas características de mayor agresividad, no se conoce con exactitud la relación real que existe entre cada índice y el flujo sanguíneo tisular en cada momento. A pesar de todos los estudios experimentales comentados en la introducción, la relación entre los índices 3D-PDA y la situación fisiológica real debe ser estudiada más en profundidad. De este modo se podría comprender mejor cómo la densidad sanguínea, vascular o cualquier otro parámetro pueden afectar al resultado medido de manera semicuantitativa con estos índices.

Otra fuente de variabilidad es la originada en la propia máquina. Como se ha mencionado previamente, los valores de los índices 3D-PDA varían ampliamente con los distintos ajustes del ecógrafo y las características de las pacientes. Incluso al cambiar el software en un ecógrafo utilizando los mismos ajustes, no se puede garantizar que los resultados obtenidos sean comparables antes y después de este cambio. Por ello, a pesar de intentar unificar los criterios, puede ser muy difícil conseguir que las publicaciones sobre este tema sean uniformes. Esta variabilidad se puede comprender fácilmente al analizar los resultados de los estudios sobre metrorragia postmenopáusica. Los valores de IV en el cáncer de endometrio varían entre 2,95%¹⁸⁵, 13,26%¹⁸⁶ o 18,97%¹⁸⁷. A pesar de esto, los resultados ofrecidos de rentabilidad diagnóstica son buenos y útiles.

Cabe esperar que en el futuro, los avances tecnológicos permitan mejorar la calidad de las imágenes ecográficas, del power-Doppler y de la velocidad de la captura del volumen. Los contrastes en ecografía también podrán aportar información en el estudio de la vascularización. Estos progresos técnicos disminuirán los artefactos y la influencia del hábito

corporal de la paciente. La interpretación de las imágenes será más sencilla y clara. Además para disminuir la variabilidad se deberán estandarizar los ajustes ecográficos de manera automática, evitando los ajustes personales.

5.7. Diagnóstico de la infiltración miometrial profunda.

El grado de infiltración del miometrio es el parámetro más importante para la planificación de la cirugía en la paciente con cáncer de endometrio, puesto que es un factor de riesgo demostrado para la existencia de metástasis ganglionar. Si no existe infiltración miometrial, el riesgo de enfermedad ganglionar es muy bajo^{219, 220}. Pero en casos de infiltración profunda el riesgo de afectación ganglionar es elevado y es un criterio, entre otros, de linfadenectomía pélvica²⁷⁶.

El estudio preoperatorio es especialmente importante en mujeres con riesgo quirúrgico elevado, como edad muy avanzada, enfermedades de base severas u obesidad extrema, en las que el tiempo operatorio puede estar limitado.

Disponemos de diversas técnicas para analizar la invasión miometrial, pero existen controversias respecto al mejor método diagnóstico²²⁴.

En nuestro trabajo, estudiamos el diagnóstico prequirúrgico de la infiltración profunda del miometrio y comparamos estos resultados con la resonancia magnética, técnica habitualmente utilizada en nuestra actividad clínica diaria en el preoperatorio de las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio.

La sensibilidad es la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en sujetos enfermos, mientras que la especificidad se refiere a la capacidad de descartar la enfermedad en sujetos sanos o identificar correctamente a los pacientes sanos. Habitualmente nos interesa una prueba muy sensible para enfermedades graves y curables con el tratamiento, mientras que se prefieren pruebas específicas en enfermedades graves y prácticamente incurables en las que es importante conocer, desde el punto de vista psicológico, que no se está enfermo. Las pruebas con mejor especificidad son útiles también en enfermedades en las que es importante evitar los falsos positivos que pueden provocar consecuencias graves en el paciente si el tratamiento es agresivo e innecesario²⁹⁷.

En el caso del cáncer de endometrio, es importante detectar a la mayor proporción de mujeres con infiltración miometrial profunda para poder realizar un tratamiento quirúrgico completo, que incluye la linfadenectomía pélvica. Es necesario clasificar a las pacientes

mediante el estudio anatomopatológico de los ganglios pélvicos para que reciban el mejor tratamiento postquirúrgico ajustado a cada caso. Aunque la utilidad diagnóstica es clara, el efecto terapéutico está más discutido. Algunos autores defienden que a mayor número de ganglios extirpados mayor supervivencia²⁷⁹ y otros en cambio no recomiendan realizar la linfadenectomía de forma rutinaria²⁸¹.

El aumento de la sensibilidad produce un aumento de los falsos positivos. En nuestro estudio, mujeres con infiltración miometrial ausente o menor del 50% del grosor de la pared uterina serían candidatas a una linfadenectomía pélvica no indicada, con una errónea estrategia quirúrgica. El análisis intraoperatorio de la pieza quirúrgica podría evitar la linfadenectomía en alguno de estos casos. Sin embargo el estudio intraoperatorio del útero no es totalmente fidedigno ya que la sensibilidad descrita se sitúa entre el 81 y 89%²²⁶⁻²²⁹. Incluso en algunos casos de pobre diferenciación tumoral puede ser menor del 60%²²⁸. En conjunto, hasta el 20% de los casos pueden estar erróneamente clasificados²²⁹.

Existen datos variables en la literatura sobre las complicaciones de la linfadenectomía pélvica, relacionados en muchos casos con la experiencia del cirujano²⁹⁸. La complicación más frecuente es el linfocele sintomático, seguido de la trombosis venosa profunda, la lesión del uréter, vascular y nerviosa y el edema en miembros inferiores. Aún así esta técnica es bien tolerada²⁹⁹. En una amplia serie de 1000 cánceres ginecológicos, que incluye casi 800 linfadenectomías pélvicas realizadas por laparoscopia, Querleu describe un 4,9% de complicaciones tanto intra como postoperatorias, excluyendo el linfocele. Las lesiones vasculares, que afectan a las venas ilíacas externa e interna, arterias obturatriz y vesical superior, son las más frecuentes dentro del quirófano, pero suponen menos del 1% de los casos. Mucho menos frecuentes (menos del 0,5%) son las lesiones intestinales, ureterales y neurológicas, sobre todo del nervio obturador. Tras la cirugía, Querleu describe obstrucciones intestinales, hematomas sintomáticos, abscesos o compresión del uréter, pero en muy baja frecuencia. La complicación más frecuente es el linfocele sintomático, algunas veces infectado, que afecta casi al 6% de las mujeres y precisa en la mayoría de los casos de drenaje guiado con técnicas de imagen o quirúrgico. También se encuentran linfedemas suprapúbicos e inguinales³⁰⁰. Además, algunos autores describen en estas pacientes mayor tiempo de hospitalización y duración de la cirugía, y más pérdidas hemáticas²⁹⁸.

A pesar de la importancia de identificar a las mujeres candidatas a una linfadenectomía pélvica por presentar un tumor que infiltra el miometrio en profundidad, no podemos aumentar en exceso el número de falsos positivos. Estas pacientes estarían expuestas a un riesgo quirúrgico que, aunque bajo, no estaría justificado. Además aumentaríamos la presión

en la asistencia quirúrgica, con procedimientos que requieren más especialización y más tiempo. Por ello es necesario utilizar una técnica diagnóstica que sea sensible, pero que tenga también buena especificidad.

5.7.1. Diagnóstico de la infiltración miometrial con ecografía tridimensional.

Limitaciones.

La infiltración del miometrio se establece mediante la valoración de los volúmenes a través de los tres planos del espacio, determinando el punto de infiltración más profunda del tumor.

Los resultados obtenidos para la capacidad diagnóstica de la prueba se describen en la Tabla 35. Mediante esta técnica es posible clasificar correctamente al 77,8% de las mujeres que presentan infiltración miometrial profunda y que, por tanto, precisan una cirugía más amplia (sensibilidad). El 22,2% de nuestros casos son catalogados como falsos negativos. Por otro lado se detectan con éxito el 93,5% de las mujeres que no van a precisar, por el nivel de infiltración, una cirugía con linfadenectomía (especificidad). En estas mujeres se evitan los riesgos y la morbilidad asociada a este tipo de cirugía. Únicamente un 6,5% de las pacientes han sido clasificadas como falso positivo.

Los valores predictivos nos permiten conocer la probabilidad de que el paciente presente o no la enfermedad según sea positivo o negativo el resultado de la prueba. Dado el diseño de nuestro estudio podemos utilizar estos parámetros. Los valores predictivos dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población de origen. Esto supone un problema en los estudios de casos y controles en los que los datos provienen de dos muestras de sujetos. En cambio, los estudios transversales con una única muestra de sujetos, como es nuestro caso, permiten estimar tanto la sensibilidad y especificidad, como los valores predictivos²⁹⁷.

El valor predictivo positivo (VPP) es del 84%. Esto supone que la probabilidad de que exista infiltración profunda del miometrio en una paciente cuando es diagnosticada como tal es del 84%. El valor predictivo negativo (VPN) es más alto, 90,6%. Existe una probabilidad del 90,6% de no presentar infiltración profunda cuando el tumor es incluido dentro del grupo de infiltración superficial o ausente.

El valor global de la prueba es del 88,8%. Es decir, este porcentaje de tumores ha sido clasificado correctamente, como infiltración profunda, superficial o ausente.

Finalmente la LR positiva es de 11,97. Esta razón estadística relaciona la sensibilidad y la especificidad y sirve para valorar la exactitud diagnóstica de una prueba²⁹⁷. En este caso, en

las mujeres en las que se ha diagnosticado una infiltración miometrial profunda con ecografía tridimensional, es 11,97 veces más probable que este resultado se obtenga cuando realmente existe este tipo de infiltración que cuando es superficial o está ausente.

La mayor parte de los trabajos analizan la utilidad de la ecografía bidimensional para el diagnóstico de la infiltración profunda del miometrio. Solamente un artículo se refiere a la ecografía tridimensional.

Entre los primeros, realizados con ecografía bidimensional, los resultados son dispares. Berretta²³⁹ describe una sensibilidad de 62% y una especificidad de 79%, junto con un VPP de 54% y VPN de 82%. En el extremo opuesto, Köse²³⁷ obtiene muy buenos resultados de sensibilidad (91,6%), VPP (94,7%) y algo más discretos de especificidad (81,8%). Alcázar²³⁶ describe un valor de sensibilidad de 86,7% y de especificidad de 94,3%, mientras que en el trabajo de Takac²⁴⁰ la sensibilidad es de 85,7% y la especificidad es de 76%. Las especificidades más bajas las obtienen Arko²³⁸ (69,4%) y Akbayir³⁰¹ (68,4%), con unas sensibilidades de 79,2% y 82%, respectivamente. Como se aprecia, los valores son muy variables. La sensibilidad se encuentra entre el 62 y 92% y la especificidad entre 69 y 92%.

En nuestro trabajo, la sensibilidad se encuentra dentro de este rango descrito, mientras que la especificidad es alta (93,5%). Sin embargo en la literatura mencionada se valora la imagen de manera distinta a la descrita por nosotros.

Por otro lado, Alcázar²⁴² estudia la infiltración miometrial obtenida mediante la impresión subjetiva del investigador con un método de navegación tridimensional sistemático en el volumen capturado a través de los tres planos del espacio. La sensibilidad que obtiene es superior a la de nuestro trabajo (92,6% frente a 77,8%), mientras que la especificidad es inferior (82,6% frente a 93,5%). El VPP es claramente inferior a nuestro estudio (67,6% frente a 84%), mientras que el VPN es algo mayor (96,6% frente a 90,6%). Alcázar calcula también la distancia entre el tumor y la serosa con este sistema de navegación 3D. Con una distancia menor de 9 mm, obtiene una sensibilidad de diagnóstico de la infiltración profunda del 100% y un VPP del 50%, hecho que se debe al alto número de falsos positivos. Con la valoración subjetiva de la infiltración la sensibilidad disminuye, pero también descienden los falsos positivos. En nuestro trabajo la sensibilidad no es tan buena como la descrita por Alcázar, sin embargo el número de falsos positivos es menor. Obtenemos una tasa de falsos positivos del 6,5%, mientras que Alcázar refiere un 17,4%.

Como puede apreciarse por la gran variabilidad de los resultados descritos, esta valoración es muy dependiente del observador que interpreta las imágenes, además de las características de las pacientes y de las imágenes obtenidas.

En nuestra investigación, se obtiene una muy buena especificidad, es decir, es más frecuente clasificar correctamente los casos que realmente no infiltran o lo hacen menos del 50% del espesor miometrial.

Existen ciertos factores que pueden limitar la valoración de la ecografía y dificultar la interpretación de la infiltración del miometrio. Se van a comentar a continuación ciertas características personales y tumorales que podrían influir en la valoración del volumen. Pueden existir otras limitaciones técnicas debidas al propio ecógrafo que con los continuos avances tecnológicos podrán ser superadas en el futuro.

En total hay diez pacientes mal clasificadas de nuestra muestra de 89 casos. En cuatro ocasiones se ha sobreestimado la enfermedad y por tanto son falsos positivos, mientras que en seis mujeres con infiltración profunda se ha infraestimado el diagnóstico y representan falsos negativos.

Aquellos tumores mal clasificados tienen un grosor endometrial mayor que aquellos bien clasificados. La media del grosor del endometrio de los primeros es de 29,5 mm, mientras que es significativamente menor en los segundos (20,53 mm). Lo mismo ocurre en cuanto al volumen tumoral. Los tumores mal clasificados tienen un volumen mayor (mediana 26,78 ml) que los casos bien asignados (mediana 12,34 ml). Este fenómeno tiene una fácil explicación. Los tumores que alcanzan un gran tamaño son más difíciles de clasificar por la distensión producida. Estos cánceres de endometrio adelgazan el miometrio, dejándolo en muchos casos en muy pocos milímetros. En estas ocasiones es muy complicado poder trazar el nivel de infiltración y decidir si llega o no al 50% de su espesor. Otros autores también han descrito estas dificultades en tumores muy voluminosos²⁴³.

La obesidad es otra causa descrita en la literatura como limitante de la buena resolución ecográfica²⁴³. El exceso de grasa, tanto subcutánea como intraabdominal, atenúa la señal por la absorción, el reflejo, la reverberación y la dispersión del ultrasonido³⁰². La obesidad puede afectar a la calidad de la imagen y la resolución por esta mayor atenuación del ultrasonido. La grasa absorbe mucha energía acústica, de modo que el ultrasonido pierde más energía al atravesar las estructuras de una mujer obesa que de una mujer delgada³⁰³.

De acuerdo con estos datos teóricos, en nuestro trabajo se comprueba que en el grupo de tumores mal clasificados el IMC es significativamente superior al grupo de tumores correctamente asignados. Así el IMC en el primer grupo es de 33,41 (en rango de obesidad), mientras que en el segundo grupo es de 29,51 (en rango de sobrepeso).

Dentro del grupo de tumores mal clasificados existe una mayor proporción de mujeres con el marcador tumoral ca-125 elevado, que en el grupo de tumores correctamente

asignados. El ca-125 superior o igual a 35 U/ml se ha relacionado previamente con infiltración profunda del miometrio, extensión de la enfermedad más allá del cuerpo uterino y afectación ganglionar. En estas pacientes con enfermedad más extendida, el límite entre el tejido tumoral y el miometrio sano puede ser más difícil de valorar por la pérdida de una interfase clara.

Aunque descrito en la literatura no se observan diferencias significativas en cuanto a la presencia de miomas uterinos o adenomiosis, aunque sí que existe una tendencia que podría ser significativa al aumentar el tamaño de la muestra. Para Berretta estas patologías hacen que la definición de la invasión miometrial sea menos sensible²³⁹. Lo mismo opina Alcázar, ya que para este autor los miomas son una fuente de falsos positivos²⁴². Para Arko, en cambio, un útero miomatoso no interfiere con el diagnóstico de la invasión²³⁸. A pesar de los resultados descritos, subjetivamente, esta patología benigna sí interfiere, en ocasiones, durante la valoración de la ecografía.

Otra variable descrita, que afecta la valoración de las imágenes, pero no observada en nuestro trabajo, es la invasión del espacio linfovascular.²⁴³

5.7.2. Diagnóstico de la infiltración miometrial con resonancia magnética.

Limitaciones.

Los resultados de la exactitud diagnóstica obtenidos por la RM para detección de infiltración miometrial profunda se describen en la Tabla 36. La capacidad de la prueba para detectar la infiltración profunda del miometrio en mujeres afectas es del 81% (sensibilidad), mientras que la capacidad diagnóstica para descartar la infiltración más allá del 50% del miometrio de mujeres en estadio Ia es del 89,3% (especificidad). El VPN es alto. La probabilidad de no tener infiltración profunda del miometrio cuando el resultado de la RM es negativo es del 92,6%. El VPP es más bajo (73,9%).

El valor global, que informa sobre la proporción de sujetos correctamente clasificados, es del 87%.

La LR positiva para el diagnóstico de infiltración profunda con RM es de 7,57. Esto quiere decir que, en el grupo de mujeres con infiltración miometrial profunda, la probabilidad de encontrar un resultado positivo con RM es 7,57 veces mayor que en el grupo de mujeres con infiltración menor del 50% o ausente.

Existen muchos artículos publicados sobre el tema con amplia variabilidad entre los valores obtenidos. La capacidad diagnóstica de la prueba se encuentra entre el 83 y 92%²⁴⁵. La sensibilidad llega a ser del 100% en algunos trabajos, mientras que en otros baja hasta el 40%, aunque en la mayoría de los casos están entre el 80-90%. Lo mismo sucede con la especificidad

que se encuentra entre el 57-100%, aunque los valores más comunes se sitúan entre el 85-95%²⁴⁶. Comparativamente estos resultados concuerdan con los obtenidos en nuestro trabajo.

La RM tiene una gran resolución de contraste y la capacidad de presentar las imágenes en múltiples planos. Otra ventaja de la RM es su capacidad para estudiar los ganglios linfáticos, aunque de modo limitado. La presencia de necrosis central tiene un alto valor predictivo en la detección de metástasis ganglionares. En ganglios sin necrosis, el criterio usado es el tamaño. Los ganglios aumentados de tamaño son considerados sospechosos, aunque con frecuentes falsos positivos³⁰⁴.

La RM está restringida en el diagnóstico inicial del cáncer de endometrio. No puede diferenciar entre el carcinoma y otras causas de engrosamiento endometrial. Por ello sólo debe ser utilizada después de la confirmación histológica²⁴⁶.

En nuestro trabajo, los tumores mal clasificados mediante RM, presentan un grosor del endometrio significativamente mayor que los bien asignados. No existen otras características tumorales o de las pacientes con diferencias respecto a la correcta clasificación.

En la literatura, al igual que sucede con la ecografía, se describe que la existencia de miomas o tumores muy voluminosos, que adelgazan la pared uterina, pueden dificultar la valoración de las imágenes^{243, 245}. En pacientes con adenomiosis la interfase endometrio-miometrio puede ser irregular y confundirse con invasión superficial del miometrio. Úteros pequeños y anomalías congénitas pueden interferir también en el correcto diagnóstico de la infiltración²⁴³.

La RM es además una técnica cara, que necesita una gran inversión material y que no está disponible en todos los centros. Tampoco todas nuestras pacientes son candidatas para una RM. A un 10,1% de las mujeres de nuestro estudio no se les pudo realizar. La mayoría de los casos se debieron a la claustrofobia producida por la máquina. En otros casos las pacientes, por una obesidad extrema y por ser portadoras de un marcapasos, no pudieron ser introducidas dentro del aparato.

La RM es una buena técnica para el diagnóstico de la infiltración miometrial, pero se encuentra limitada por cuestiones económicas, disponibilidad y contraindicación en algunas pacientes.

5.7.3. Ventajas y desventajas de la ecografía tridimensional y resonancia magnética para el diagnóstico de la infiltración miometrial.

Los resultados obtenidos con cada una de las pruebas son semejantes. La sensibilidad y el valor predictivo negativo son algo superiores para la RM, mientras que la especificidad y el

valor predictivo positivo lo son en la ecografía tridimensional. El valor global de la prueba es muy parecido entre ambos métodos de imagen. La LR positiva es superior, en cambio, para el diagnóstico de la infiltración profunda con ecografía tridimensional. Es decir, la probabilidad de que la ecografía tridimensional diagnostique infiltración profunda en una paciente realmente afecta frente a la que no lo está es superior a la de la RM.

Al comparar estos resultados con el test de McNemar no se obtienen diferencias significativas entre ambas técnicas ($p=0,727$). Lo mismo ocurre al comparar las curvas ROC entre sí ($p= 0,956$). En el gráfico de la Figura 84, se observan las dos curvas ROC muy semejantes, con un AUC similar.

Los resultados de un metanálisis publicado en 1999 por Kinkel²⁶³ señalan a la RM con contraste como la mejor técnica diagnóstica, superior a la ecografía. Más de un década después, los resultados de este artículo son discutibles, ya que los estudios incluidos son de los años 1987 a 1995. Pasados casi 20 años desde la publicación de estos trabajos, la mejora técnica de los ecógrafos actuales, y con ello la calidad de la imagen, ha perfeccionado el diagnóstico de la infiltración miometrial.

Los trabajos aparecidos en los últimos años, con mayores tamaños de la muestra e implementando mejores ecógrafos y algoritmos diagnósticos, están en consonancia con nuestros resultados.

Yahata, en un estudio realizado en 177 mujeres, comprobó que la capacidad diagnóstica de la ecografía transvaginal y la RM son comparables respecto al diagnóstico prequirúrgico de la infiltración profunda del miometrio (86,9% y 84%, respectivamente)³⁰⁵.

Para Savelli²⁶¹, en un trabajo prospectivo de 2008, la ecografía transvaginal en manos expertas ofrece una buena rentabilidad diagnóstica y la resonancia magnética debe ser utilizada, por sus altos costes, únicamente en los casos en los que con la ecografía se obtengan imágenes de mala calidad. Los resultados de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y valor global de la prueba para la ecografía transvaginal son 84, 83, 79, 88 y 84% respectivamente, mientras que los de la RM son 84, 81, 77, 87 y 82% respectivamente. Los AUC también son muy similares a los obtenidos en este trabajo. El AUC de la ecografía descrito por Savelli es de 0,854 y de 0,837 para la RM.

En otro estudio prospectivo en 2009, que incluía 64 mujeres, Ozdemir no encontró tampoco diferencias en la capacidad diagnóstica global entre la ecografía transvaginal y la resonancia magnética³⁰⁶.

Estos últimos trabajos y el nuestro muestran que los avances técnicos han igualado la capacidad diagnóstica con la RM, siendo ambas técnicas igual de eficaces. Aún así existen ventajas y desventajas propias de cada prueba.

La ecografía vaginal tridimensional pone a disposición del ginecólogo una prueba diagnóstica barata, fácil de utilizar y ampliamente disponible en casi todos los centros, que permite una primera aproximación muy rápida a la enfermedad. Esta prueba es aplicable a casi la totalidad de las pacientes ya que no existen contraindicaciones y es bien tolerada. En cambio la ecografía es muy dependiente de la experiencia del ecografista y además presenta todavía algunas limitaciones técnicas que hacen que en ocasiones se obtengan imágenes de mala calidad con la consiguiente dificultad para realizar un diagnóstico de forma correcta. Es deseable que en un futuro inmediato estas limitaciones desaparezcan. Se sabe que la imagen empeora en mujeres con hábito obeso o con determinada orientación del eje longitudinal del útero (útero en posición indiferente). Por otra parte, estudio ecográfico está limitado en el campo de exploración y no permite la valoración del retroperitoneo y de los parametrios, en prácticamente todos los casos.

Por el contrario, la RM permite la obtención de imágenes de gran resolución, que con la utilización de contraste intravenoso y estudios dinámicos mejoran aún más el rendimiento de la prueba. La RM aporta información relevante del retroperitoneo y del abdomen, que puede facilitar la planificación de la cirugía. Sin embargo la RM es una técnica cara, no disponible en todos los medios y no apta para todas las mujeres, tanto por contraindicación (marcapasos, alergia a contraste) como por intolerancia a la prueba (claustrofobia). La RM es dependiente de otro servicio (Radiología), por lo que no es tan accesible como la ecografía. También es muy dependiente de la técnica y del radiólogo que la realiza. Un radiólogo con experiencia, con el que se mantenga una comunicación fluida, que conozca nuestras necesidades y que utilice todas las posibilidades que permite la RM, es esencial para obtener una mayor rentabilidad de la prueba.

5.7.4. Protocolo de diagnóstico de la infiltración miometrial profunda.

Con los resultados comentados previamente se propone un esquema de manejo quirúrgico de la paciente con diagnóstico de cáncer de endometrio.

Dada la buena especificidad y VPN obtenidos con la ecografía tridimensional para el diagnóstico de cáncer de endometrio, ésta debería ser la primera prueba a realizar en las

mujeres con diagnóstico de cáncer de endometrio. En las mujeres sin sospecha de infiltración miometrial o de infiltración superficial y dado el bajo riesgo de afectación extrauterina, podría obviarse la realización de una resonancia magnética.

En nuestro estudio, en 64 de los 89 casos analizados se diagnosticó con la ecografía tridimensional una infiltración del miometrio ausente o menor del 50% y, por tanto, en ellas se evitaría la realización de una RM. No obstante, en seis de estos casos se infraestimó el diagnóstico, ya que realmente precisaron la realización de una linfadenectomía. Estos casos falsos negativos pudieron ser detectados durante el estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica. Este número de falsos negativos se pueden asumir, puesto que representan muy pocos casos del total. De este modo se realizaría una cirugía con linfadenectomía a todas las pacientes que lo precisasen.

En el extremo contrario, 25 mujeres son diagnosticadas de infiltración miometrial profunda. Este grupo de pacientes presentan un riesgo mayor de afectación extrauterina y la RM puede ser útil para valorar la cavidad abdominal y el retroperitoneo en busca de metástasis extrapélvicas. Cuatro casos fueron falsos positivos y en estos casos la RM o el estudio intraoperatorio pueden detectar la inexistencia de infiltración profunda y así evitar por tanto una linfadenectomía innecesaria.

Con esta secuencia de diagnóstico, en nuestra muestra del estudio se habrían evitado un 72% de las RM realizadas, sin disminuir la capacidad de detectar los casos de afectación miometrial profunda y con mínima alteración de la planificación quirúrgica. El uso de la ecografía como primera opción diagnóstica habría agilizado la atención de las mujeres con cáncer de endometrio, mediante una herramienta de fácil acceso para el ginecólogo.

En la Figura 85 se presenta un árbol de decisión basado en el protocolo propuesto para el diagnóstico de la infiltración miometrial profunda.

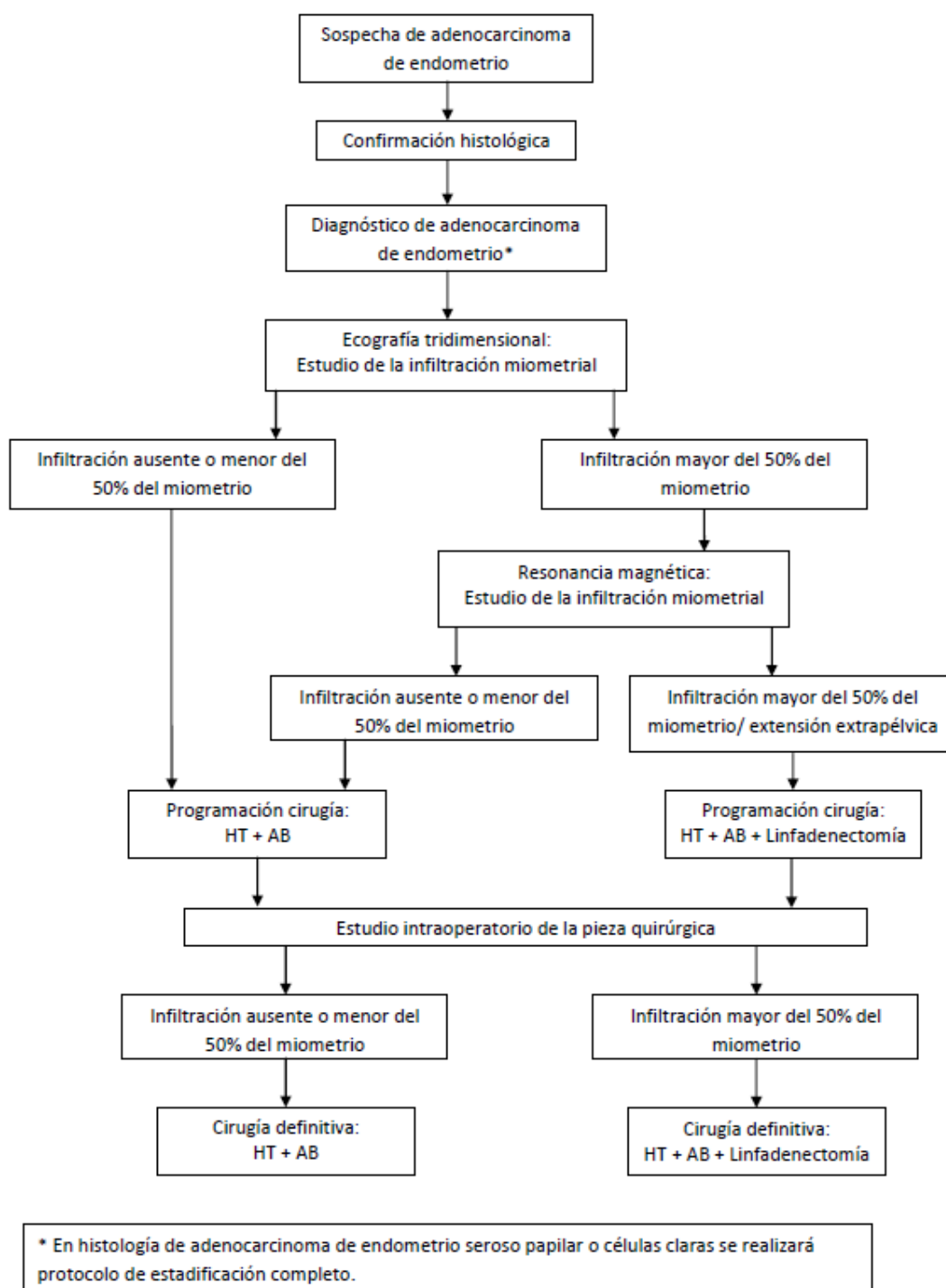


Figura 85. Árbol de decisión para el diagnóstico de la infiltración miometrial profunda en el cáncer de endometrio.

5.8. Valoración del análisis de regresión logística para el estudio de la infiltración miometrial.

En la Tabla 38 se resumen los resultados del estudio de regresión logística para la infiltración miometrial profunda con las variables del diagnóstico de infiltración según el estudio tridimensional, el grosor del endometrio, el volumen tumoral, los tres índices 3D-PDA, el nivel elevado de ca-125 y la edad.

La regresión logística nos permite relacionar una variable dependiente categórica con otras variables independientes cuantitativas o binarias, como las utilizadas en este caso, y que se han citado en el párrafo anterior³⁰⁷.

Los resultados son significativos para el estudio tridimensional de los volúmenes y la interpretación subjetiva de la infiltración, y la combinación de esta variable con el grosor y el volumen tumoral.

Como se observa en la Tabla 38, en las mujeres con diagnóstico de infiltración profunda del miometrio, obtenido tras la exploración con ecografía tridimensional, es 50,75 veces más probable que presenten este nivel de infiltración que en las que se diagnostica una infiltración menor o ausente.

La combinación del estudio 3D con el grosor tumoral y el volumen tumoral es estadísticamente significativa y el intervalo de confianza de la odds ratio no incluye el valor 1, mejorando la capacidad diagnóstica de la ecografía tridimensional sola. Sin embargo, el intervalo de confianza de las odds ratio de los índices de vascularización, la edad o el nivel elevado de ca-125 incluye el valor 1 y por ello no tienen utilidad para mejorar el diagnóstico de la infiltración profunda.

El valor de c se refiere a la capacidad discriminativa de la prueba, e informa sobre la posibilidad de discriminar entre dos individuos, uno con infiltración miometrial profunda y otro sin infiltración o superficial, respecto a la variable en estudio, que es este caso es la invasión profunda del miometrio. Valores inferiores a 0,65 suponen una mala discriminación, mientras que valores por encima de 0,80 se encuentran en pruebas con buen resultado. Los valores de c superiores a 0,90 se refieren a pruebas con muy buena capacidad discriminativa. En la Tabla 38 se observa como el valor de c es bueno para el estudio con ecografía tridimensional pero mejora sustancialmente superando el valor de 0,90 si se incluye la valoración del grosor endometrial (0,916) y el volumen tumoral (0,913) a la ecografía tridimensional.

5.9. Valoración económica del diagnóstico prequirúrgico del cáncer de endometrio.

Teniendo en cuenta la necesidad constante de utilizar de la manera más eficiente los recursos existentes es importante señalar el coste de cada una de las pruebas descritas y el tiempo empleado en cada una de ellas.

La ecografía es hasta 4 veces y media más barata que la RM según los datos ofrecidos por la gerencia del Hospital Universitario 12 de Octubre. Cada paciente precisa 4 veces menos tiempo para la exploración radiológica y el estudio de las imágenes es aproximadamente la mitad en la ecografía que en la RM.

Ya que, en nuestro trabajo, las dos pruebas presentan una eficacia similar para el diagnóstico de infiltración profunda en este trabajo, la ecografía tiene una clara ventaja desde el punto de vista económico, siempre sin olvidar que hay limitaciones en ambas pruebas y que las dos pueden ser complementarias en el correcto manejo prequirúrgico del cáncer de endometrio.

Según el protocolo comentado previamente, en las pacientes con diagnóstico ecográfico de ausencia de infiltración o afectación superficial del miometrio se podría evitar la práctica de la resonancia magnética. En nuestro estudio realizado a lo largo de 30 meses, esto hubiese supuesto un ahorro de 18.470,4 euros, ya que habríamos evitado 64 resonancias magnéticas.

No hay mucha literatura respecto a los costes económicos de las pruebas de imagen en el cáncer de endometrio. Algunos artículos señalan el alto coste de la resonancia magnética pero sin datos objetivos²⁶¹. Hardesty²⁵³, sin embargo, sí analiza el coste económico de la RM para la selección de pacientes que precisan linfadenectomía y lo compara con el estudio macroscópico intraoperatorio del útero, basándose en datos económicos de finales de la década de 1990. El coste de la RM, utilizada para valorar la necesidad de realizar linfadenectomía, resultó un 1% menor que el coste de la valoración macroscópica del útero en el quirófano.

Únicamente un trabajo³⁰⁸ compara los costes entre la RM, la TC y la ecografía en la estadificación del cáncer de endometrio, basado en los baremos económicos de los seguros médicos de Estados Unidos del año 1999. La TC con contraste es desechada por su elevado coste (392 dólares) y peor capacidad diagnóstica. Para comparar las dos pruebas restantes los

autores utilizan un complejo sistema de valoración basado en las características particulares de cada paciente, el estudio de las curvas ROC y el análisis Bayesiano, para conocer la probabilidad pretest y postest de la extensión de la enfermedad según el resultado de la prueba. De esta manera, en las pacientes con tumores grado 1 la estadificación puede basarse en la ecografía (225 dólares), mientras que la RM (626 dólares) no es coste-efectiva. En cambio, la RM sí es coste-efectiva en las pacientes con tumores grado 3, especialmente cuando se prevean unos costes de la cirugía y de derivación al ginecólogo oncólogo elevados.

El diagnóstico prequirúrgico preciso mejora la atención a nuestras pacientes ya que permite informar a cada mujer de forma más precisa sobre la cirugía que se le va a realizar y, si fuera necesario, enviar a la mujer a un centro de referencia donde haya ginecólogos oncólogos con un nivel quirúrgico apropiado. Desde el punto de vista económico es importante disponer de una herramienta precisa para el diagnóstico preoperatorio que identifique a las candidatas para un tratamiento más amplio del cáncer de endometrio que requieran, por ejemplo, una linfadenectomía. Con una buena planificación se lograría una programación de quirófano más eficiente, incluyendo los tiempos de la linfadenectomía sólo en los casos indicados y no en todas las pacientes con un cáncer de endometrio.

Capítulo 6

Conclusiones

6. Conclusiones.

1. En el estudio preoperatorio de los índices de vascularización realizado por ecografía tridimensional, se demuestra que la irrigación de los tumores endometriales de alta agresividad biológica es mayor que la de los tumores de comportamiento menos agresivo.
2. La reproducibilidad de la medición, con volúmenes distintos del mismo tumor, de los IV e IVF es muy alta, siendo menor pero suficientemente buena para el IF.
3. El IV se correlaciona con el número de vasos que hay dentro del tumor y se encuentra aumentado en los de alta agresividad biológica, tanto en grado histológico G3 como en histologías desfavorables.
4. El IF refleja el flujo tumoral y es superior en los tumores de alto grado histológico y en histologías no favorables, con valores muy influenciados por el momento de la exploración.
5. El IVF, que representa la perfusión tumoral y puede indicar las necesidades metabólicas del tumor, está elevado en los tumores de mayor grado histológico e histologías agresivas.
6. El IV es el índice 3D-PDA más útil para el diagnóstico de la agresividad tumoral, en cuanto a grado y tipo histológico, por su alta reproducibilidad entre observaciones y su capacidad diagnóstica.
7. El grosor del endometrio es mayor en los tumores: de alta agresividad biológica, en los que infiltran profundamente el miometrio, en los que se han extendido más allá del cuerpo uterino, en los que cursan con metástasis ganglionar y en los que hay niveles elevados de ca-125.
8. La medición del volumen endometrial mediante ecografía tridimensional es una técnica muy reproducible.
9. El volumen tumoral es mayor en los tumores pobremente diferenciados, aquéllos con infiltración miometrial profunda, los que se extienden más allá del cuerpo

uterino, los tumores con afectación metastásica ganglionar y en los que se asocian a valores elevados de ca-125, siempre y cuando sean mujeres postmenopáusicas.

10. El volumen tumoral y el grosor endometrial tienen resultados muy semejantes, aunque la utilidad de aquel parámetro está limitada a las pacientes postmenopáusicas.
11. La ecografía tridimensional es un método útil, accesible y barato para el estudio de la infiltración miometrial profunda, sin diferencias significativas con los resultados obtenidos con la resonancia magnética.
12. La ecografía tridimensional para la valoración de la infiltración miometrial está limitada en pacientes con tumores muy voluminosos, enfermas con obesidad y marcador ca-125 elevado.

En definitiva, nos parece importante a modo de resumen señalar que en las mujeres afectas de un cáncer de endometrio, y basándonos en los resultados de nuestra tesis, se debe realizar una ecografía tridimensional como la primera prueba de imagen en los adenocarcinomas endometrioides para conocer el grado de infiltración del miometrio durante la estadificación prequirúrgica. Si la invasión tumoral fuese considerada como superficial o inexistente, la prueba sería suficiente para determinar el tratamiento quirúrgico adecuado. Si por el contrario, la infiltración fuera profunda estaría indicado realizar además una resonancia magnética, que confirme el nivel de invasión miometrial y la eventual afectación a distancia de la enfermedad, añadiendo si es precisa la linfadenectomía retroperitoneal al protocolo quirúrgico. En todas las pacientes se realizará estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica para corroborar el grado de infiltración y adecuar, si fuera necesario, la cirugía. Con esta estrategia utilizaremos los recursos diagnósticos de una forma más eficiente.

Capítulo 7

Bibliografía

7. Bibliografía.

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-81.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. Atlanta: American Cancer Society. 2010.
5. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491-505.
6. Rosato V, Zucchetto A, Bosetti C, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. *Ann Oncol* 2011;22:884-9.
7. Sonoda Y, Barakat RR. Screening and the prevention of gynecologic cancer: Endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:363-77.
8. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and Diabetes in the Developing World - A Growing Challenge. *N Engl J Med* 2007;356:213-5.
9. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
10. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
11. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: Epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol* 2009;114:121-7.
12. Von Gruenigen VE, Gil KM, Frasure HE, Jenison EL, Hopkins MP. The impact of obesity and age on quality of life in gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1369-75.
13. Everett E, Tamimi H, Greer B, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:150-7.
14. Kaaks R, Lukanova A, Kurze MS. Obesity, Endogenous Hormones, and Endometrial Cancer Risk: A Synthetic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1531-43.

15. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579-91.
16. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, et al. Association Between Adiponectin, Insulin Resistance and Endometrial Cancer. *Cancer* 2006;106:2376-81.
17. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur J Cancer* 2008;44:293-7.
18. Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and Risk of Endometrial Cancer: A Population-Based Prospective Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:276-80.
19. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study. *Int J Cancer* 1999;81:539-42.
20. Lucenteforte E, Bosetti C, Talamini R, et al. Diabetes and endometrial cancer: effect modification by body weight, physical activity and hypertension. *Br J Cancer* 2007;97:995-8.
21. Saltzman BS, Doherty JA, A HD, et al. Diabetes and Endometrial Cancer: An Evaluation of the Modifying Effects of Other Known Risk Factors. *Am J Epidemiol* 2008;167:607-14.
22. Lukanova A, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, et al. Prediagnostic levels of C-peptide, IGF-I, IGFBP -1, -2 and -3 and risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 2004;108:262-8.
23. Troisi R, Potischman N, Hoover RN, Siiteri P, Brinton LA. Insulin and endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1997;146:476-82.
24. Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, La Vecchia C. Hypertension and Hormone-Related Neoplasms in Women. *Hypertension* 1999;34:320-5.
25. Schmeler KM, Soliman PT, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Endometrial cancer in young, normal-weight women. *Gynecol Oncol* 2005;99:388-92.
26. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM, ; Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control* 2010;21:2303-8.
27. Sturdee DW. Endometrial safety and bleeding with HRT: what's new? *Climacteric* 2007;10 (Suppl 2):66-70.
28. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543-51.
29. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739-48.
30. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD000402.

31. Polin SA, Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging* 2008;8:135-45.
32. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004;94:256-66.
33. Fleming ND, Lentz SE, Cass I, Li AJ, Karlan BY, Walsh CS. Is older age a poor prognostic factor in stage I and II endometrioid endometrial adenocarcinoma? *Gynecol Oncol* 2011;120:189-92.
34. Ahmed A, Zamba G, DeGeest K, Lynch CF. The impact of surgery on survival of elderly women with endometrial cancer in the SEER program from 1992–2002. *Gynecol Oncol* 2008;111:35-40.
35. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk Factors for Young Premenopausal Women With Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105:575-80.
36. Linkov F, Edwards R, Balk J, et al. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: Gaps in existing research of modifiable risk factors. *Eur J Cancer* 2008;44:1632-44.
37. Dalvi TB, Canchola AJ, Horn-Ross PL. Dietary patterns, Mediterranean diet, and endometrial cancer risk. *Cancer Causes Control* 2007;18:957-66.
38. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004;82:145-8.
39. Obermair A, Youlden DR, Young JP, et al. Risk of endometrial cancer for women diagnosed with HNPCC-related colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 2010;127:2678-84.
40. Manchanda R, Menon U, Michaelson-Cohen R, Beller U, Jacobs I. Hereditary non-polyposis colorectal cancer or Lynch syndrome: the gynaecological perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:31-8.
41. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer Screening in the United States, 2009: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Issues in Cancer Screening. *CA Cancer J Clin* 2009;59:27-41.
42. Patel AV, Feigelson HS, Talbot JT, et al. The role of body weight in the relationship between physical activity and endometrial cancer: Results from a large cohort of US women. *Int J Cancer* 2008;123:1877-82.
43. Gierach GL, Chang SC, Brinton LA, et al. Physical activity, sedentary behavior, and endometrial cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer* 2009;124:2139-47.
44. Voskuil DW, Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van Leeuwen FE, Task Force Physical Activity and Cancer. Physical Activity and Endometrial Cancer Risk, a Systematic Review of Current Evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:639-48.
45. Yeh M, Moysich KB, Jayaprakash V, et al. Higher Intakes of Vegetables and Vegetable-Related Nutrients Are Associated with Lower Endometrial Cancer Risks. *J Nutr* 2009;139:317-22.

46. Kabat GC, Park Y, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Rohan TE. Intake of fruits and vegetables, and risk of endometrial cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Epidemiol* 2010;34:568-73.
47. Bandera EV, Kushi LH, Moore DF, Gifkins DM, McCullough ML. Association between dietary fiber and endometrial cancer: a dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1730-7.
48. Bidoli E, Pelucchi C, Zucchetto A, et al. Fiber intake and endometrial cancer risk. *Acta Oncol* 2010;49:441-6.
49. Rieck G, Fiander A. The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:227-51.
50. Clement P, Young RH. Endometrioid Carcinoma of the Uterine Corpus: A Review of Its Pathology With Emphasis on Recent Advances and Problematic Aspects. *Adv Anat Pathol* 2002;9:145-84.
51. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A Binary Architectural Grading System for Uterine Endometrial Endometrioid Carcinoma Has Superior Reproducibility Compared With FIGO Grading and Identifies Subsets of Advance-Stage Tumors With Favorable and Unfavorable Prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1201-8.
52. Scholten AN, Smit VT, Beerman H, van Putten WLJ, Creutzberg CL. Prognostic Significance and Interobserver Variability of Histologic Grading Systems for Endometrial Carcinoma. *Cancer* 2004;100:764-72.
53. Clarke BA, Gilks CB. Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. *J Clin Pathol* 2010;63:410-5.
54. Clement P, Young RH. Non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol* 2004;11:117-45.
55. Altrabulsi B, Malpica A, Deavers MT, Bodurka DC, Broaddus R, Silva EG. Undifferentiated Carcinoma of the Endometrium. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1316-21.
56. Steinbakk A, Gudlaugsson E, Aasprong OG, et al. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:357.e1-e12.
57. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and Pathologic Aspects of Endometrial Carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006;24:4783-91.
58. Engelsens IB, Akslen LA, Salvesen HB. Biologic markers in endometrial cancer treatment. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2009;117:693-707.
59. Salvesen HB, Akslen LA. Molecular pathogenesis and prognostic factors in endometrial carcinoma. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2002;110:673-89.
60. Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, et al. Endometrial Cancer as a Familial Tumor: Pathology and Molecular Carcinogenesis. *Current Genomics* 2009;10:127-32.
61. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Comparison of estrogen and progesterone receptor, Ki-67, and p53 immunoreactivity in uterine endometrioid carcinoma and

-
- endometrioid carcinoma with squamous, mucinous, secretory, and ciliated cell differentiation. *Hum Pathol* 1998;29:924-31.
 - 62. Friberg L, Noren H, Delle U. Prognostic value of DNA ploidy and Sphase fraction in endometrial cancer stage I and II: a prospective 5 year survival study. *Gynecol Oncol* 1994;53:64-9.
 - 63. Terada K, Mattson D, Goo D, Shimizu D. DNA aneuploidy is associated with increased mortality for stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:483-7.
 - 64. Abulafia O, Triest WE, Sherer DM. Angiogenesis in Malignancies of the Female Genital Tract. *Gynecol Oncol* 1999;72:220-31.
 - 65. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1999;94:148-53.
 - 66. Weston G, Rogers PAW. Endometrial angiogenesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:919-36.
 - 67. Girling JE, Rogers PAW. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis* 2005;8:89-99.
 - 68. Sivridis E. Angiogenesis and endometrial cancer. *Anticancer Res* 2001;21:4383-8.
 - 69. Kaku T, Kamura T, Kinukawa N, et al. Angiogenesis in Endometrial Carcinoma. *Cancer* 1997;80:741-7.
 - 70. Konerding MA, Malkusch W, Klapthor B, et al. Evidence for characteristic vascular patterns in solid tumours: quantitative studies using corrosion casts. *Br J Cancer* 1999;80:724-32.
 - 71. Gargett CE, Rogers PAW. Human endometrial angiogenesis. *Reproduction* 2001;121:181-6.
 - 72. Rogers PAW, Donoghue JF, Walter LM, Girling JE. Endometrial angiogenesis, vascular maturation, and lymphangiogenesis. *Reprod Sci* 2009;16:147-51.
 - 73. Perrot–Applanat M, Ancelin M, Buteau–Lozano H, Meduri G, Bausero P. Ovarian steroids in endometrial angiogenesis. *Steroids* 2000;65:599-603.
 - 74. Guidi AJ, Abu-Jawdeh G, Tognazzi K, Dvorak HF, Brown LF. Expression of Vascular Permeability Factor (Vascular Endothelial Growth Factor) and Its Receptors in Endometrial Carcinoma. *Cancer* 1996;78:454-60.
 - 75. Horrée N, van Diest PJ, van der Groep P, Sie-Go DM, Heintz AP. Hypoxia and angiogenesis in endometrioid endometrial carcinogenesis. *Cell Oncol* 2007;29:219-27.
 - 76. Saito M, Sato Y, Watanabe J, Kuramoto H, Kaba S, Fukuda T. Angiogenic factors in normal endometrium and endometrial adenocarcinoma. *Pathol Int* 2007;57:140-7.
 - 77. Espinosa I, Carnicer MJ, Catusus L, et al. Myometrial Invasion and Lymph Node Metastasis in Endometrioid Carcinomas: Tumor-associated Macrophages, Microvessel Density, and HIF1A Have a Crucial Role. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1708-14.

78. Kamat AA, Merritt WM, Coffey D, et al. Clinical and Biological Significance of Vascular Endothelial Growth Factor in Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:7487-95.
79. Seki N, Kodama J, Hongo A, Miyagi Y, Yoshinouchi M, Kudo T. Vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor expression are implicated in the angiogenesis of endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2000;36:68-73.
80. Stefansson IM, Salvesen HB, Akslen LA. Vascular Proliferation Is Important for Clinical Progress of Endometrial Cancer. *Cancer Res* 2006;66:3303-9.
81. Czekierdowski A, Czekierdowska S, Czuba B, et al. Microvessel density assessment in benign and malignant endometrial changes. *J Physiol Pharmacol* 2008;59:45-51.
82. de Góis Speck NM, Focchi J, Alves AC, Ribalta JC, Osorio CA. Relationship between angiogenesis and grade of histologic differentiation in endometrial adenocarcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:599-601.
83. Kirschner CV, Alanis-Amezcu JM, Martin VG, et al. Angiogenesis factor in endometrial carcinoma: A new prognostic indicator? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1879-84.
84. Obermair A, Tempfer C, Wasicky R, Kaider A, Hefler L, Kainz C. Prognostic Significance of Tumor Angiogenesis in Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 1999;93:367-71.
85. Abulafia O, Triest WE, Sherer DM, Hansen CC, Ghezzi F. Angiogenesis in Endometrial Hyperplasia and Stage I Endometrial Carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995;86:479-85.
86. Lee CN, Cheng WF, Chen C, Chu JS, Hsieh CY, Hsieh FJ. Angiogenesis of Endometrial Carcinomas Assessed by Measurement of Intratumoral Blood Flow, Microvessel Density, and Vascular Endothelial Growth Factor Levels. *Obstet Gynecol* 2000;96:615-21.
87. Loverro G, Bettocchi S, Cormio G, et al. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *Maturitas* 1999;33:139-44.
88. American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005:management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:413-25.
89. García-Manero M, Galán MJ, López García G. Carcinoma del cuerpo uterino. In: Cabero Roura L, ed. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Madrid: Médica Panamericana; 2003:1594-602.
90. Dijkhuizen FP, Mol B, Brölmann H, Heintz AP. The Accuracy of Endometrial Sampling in the Diagnosis of Patients with Endometrial Carcinoma and Hyperplasia. A Meta-Analysis. *Cancer* 2000;89:1765-72.
91. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995;40:553-5.
92. Ferry J, Farnsworth A, Webster M, Wren B. The efficacy of the pipelle endometrial biopsy in detecting endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993;33:76-8.

93. Farrell T, Jones N, Owen P, Baird A. The significance of an "insufficient" Pipelle sample in the investigation of postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;158:489-92.
94. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002;109:313-21.
95. Coulter A, Klassen A, MacKenzie IZ, McPherson K. Diagnostic dilatation and curettage: is it used appropriately? *BMJ* 1993;306:236-9.
96. Bettocchi S, Ortonzo C, Vicino M, Marelli F, Impedovo L, Selvaggi L. Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. *Fertil Steril* 2001;75:803-5.
97. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:1131-6.
98. Ceci O, Bettocchi S, Pellegrino A, Impedovo L, Di Venere R, Pansini N. Comparison of hysteroscopic and hysterectomy findings for assessing the diagnostic accuracy of office hysteroscopy. *Fertil Steril* 2002;78:628-31.
99. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of Hysteroscopy in the Diagnosis of Endometrial Cancer and Hyperplasia. A Systematic Quantitative Review. *JAMA* 2002;288:1610-21.
100. Sagiv R, Sadan O, Boaz M, Dishy M, Schechter E, Golan A. A New Approach to Office Hysteroscopy Compared With Traditional Hysteroscopy. A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:387-92.
101. Garbin O, Kutnahorsky R, Göllner JL, Vayssiere C. Vaginoscopic versus conventional approaches to outpatient diagnostic hysteroscopy: a two-centre randomized prospective study. *Hum Reprod* 2006;21:2996-3000.
102. Obermair A, Geramou M, Gucer F, et al. Does Hysteroscopy Facilitate Tumor Cell Dissemination? *Cancer* 2000;88:139-43.
103. Takac I, Zegura B. Office hysteroscopy and the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:94-8.
104. Selvaggi L, Cormio G, Ceci O, Loverro G, Cazzolla A, Bettocchi S. Hysteroscopy does not increase the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:223-7.
105. Valle RF. Office hysteroscopy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:276-89.
106. Dorum A, Kristensen GB, Langebrekke A, Sornes T, Skaar O. Evaluation of endometrial thickness measured by endovaginal ultrasound in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:116-9.
107. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal Ultrasound to Exclude Endometrial Cancer and Other Endometrial Abnormalities. *JAMA* 1998;280:1510-7.

108. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:799-816.
109. Goldstein SR. Modern Evaluation of the Endometrium. *Obstet Gynecol* 2010;116:168-76.
110. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, et al. Endometrial Thickness Measurement for Detection Endometrial Cancer in Women With Postmenopausal Bleeding. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:160-7.
111. Dueholm M, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Can the endometrial thickness as measured by trans-vaginal sonography be used to exclude polyps or hyperplasia in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:645-51.
112. Getpook C, Wattanakumtornkul S. Endometrial thickness screening in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2006;32:588-92.
113. Van den Bosch T, Vandendael A, Van Schoubroeck D, Lombard CJ, Wranz PA. Age, weight, body mass index and endometrial thickness in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:181-2.
114. Van Doorn LC, Dijkhuizen FP, Kruitwagen RF, Heintz AP, Kooi GS, Mol BW. Accuracy of Transvaginal Ultrasonography in Diabetic or Obese Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol* 2004;104:571-8.
115. Mathew M, Gowri V, Rizvi SG. Saline infusion sonohysterography – an effective tool for evaluation of the endometrial cavity in women with abnormal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:140-2.
116. Schwärzler P, Concin H, Bösch H, et al. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:337-42.
117. Pasrija S, Trivedi SS, Narula MK. Prospective study of saline infusion sonohysteroscopy in evaluation of perimenopausal and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30:27-33.
118. Sheth S, Hamper UM, McCollum ME, Caskey CI, Rosensheim NB, Kurman RJ. Endometrial Blood Flow Analysis in Postmenopausal Women: Can It Help Differentiate Benign from Malignant Causes of Endometrial Thickening? *Radiology* 1995;195:661-5.
119. Pérez-Medina T, Bajo J, Huertas MA, Rubio A. Predicting Atypia Inside Endometrial Polyps. *J Ultrasound Med* 2002;21:125-8.
120. Amit A, Weiner Z, Ganem N, et al. The Diagnostic Value of Power Doppler Measurements in the Endometrium of Women with Postmenopausal Bleeding. *Gynecol Oncol* 2000;77:243-7.
121. Epstein E, Skoog L, Isberg PE, et al. An algorithm including results of gray-scale and power Doppler ultrasound examination to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:370-6.

122. Alcázar JL, Castillo G, Mínguez JA, Galán MJ. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:583-8.
123. Alcázar JL, Ajossa S, Floris S, Bargellini R, Gerada M, Guerriero S. Reproducibility of endometrial vascular patterns in endometrial disease as assessed by transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med* 2006;25:159-63.
124. Hosny IA, Elghawabi HS, Mosaad MM. The Role of 2D, 3D Ultrasound and Color Doppler in the Diagnosis of Benign and Malignant Endometrial Lesions. *J Egypt Natl Cancer Inst* 2007;19:275-81.
125. Yang WT, Tse GM, Lam PKW, Metreweli C, Chang J. Correlation Between Color Power Doppler Sonographic Measurement of Breast Tumor Vasculature and Immunohistochemical Analysis of Microvessel Density for the Quantitation of Angiogenesis. *J Ultrasound Med* 2002;21:1227-35.
126. Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson AN. Cost-effectiveness of strategies to evaluate postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1993;81:968-75.
127. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. Cost-effectiveness of the use of transvaginal sonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Maturitas* 2003;45:275-82.
128. Clark TJ, Barton PM, Coomarasamy A, Gupta JK, Khan KS. Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness of initial diagnostic strategies. *BJOG* 2006;113:502-10.
129. Opmeer BC, van Doorn HC, Heintz AP, Burger CW, Bossuyt PM, Mol BW. Improving the existing diagnostic strategy by accounting for characteristics of the women in the diagnostic work up for postmenopausal bleeding. *BJOG* 2007;114:51-8.
130. Feldman S, Shapter A, Welch WR, Berkowitz RS. Two-year follow-up of 263 patients with post/perimenopausal vaginal bleeding and negative initial biopsy. *Gynecol Oncol* 1994;55:56-9.
131. Epstein E, Valentin L. Managing women with post-menopausal bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:125-43.
132. Bean SM, Connolly K, Roberson J, Eltoum I, Chhieng DC. Incidence and Clinical Significance of Morphologically Benign-Appearing Endometrial Cells in Patients Age 40 Years or Older. The impact of the 2001 Bethesda System. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2006;108:39-44.
133. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1475-8.
134. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;296:1507-17.

135. Jurkovic D. Three-dimensional ultrasound in gynecology: a critical evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:109-17.
136. Feichtinger W. Transvaginal three-dimensional imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:375-8.
137. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Three and four-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:157-75.
138. Kossoff G. Three-dimensional ultrasound-technology push or market pull? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:217-8.
139. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH, Davidson T. Distance and volume measurement using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1995;14:881-6.
140. Farrell T, Leslile JR, Chien PF, Agustsson P. The reliability and validity of three dimensional ultrasound volumetric measurements using an in vitro balloon and in vivo uterine model. *BJOG* 2001;108:573-82.
141. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasound: accuracy of distance and volume measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:429-43.
142. Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:283-91.
143. De Sá Barreto EQ, Figuinha Milani HJ, Júnior EA, et al. A Reliability and Validity of In Vitro Volume Calculatios by 3-Dimensional Ultrasonography Using the Multiplanar, Virtual Organ Computer-Aided Analysis (VOCAL), and Extended Imaging VOCAL Methods. *J Ultrasound Med* 2010;29:767-74.
144. Martins WP, Ferriani RA, Barra DA, et al. Reliability and validity of tissue volume measurement by three-dimensional ultrasound: an experimental model. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:210-4.
145. Yaman C, Jesacher K, Polz W. Accuracy of three-dimensional transvaginal ultrasound in uterus volume measurements; comparison with two-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1681-4.
146. Raine-Fenning NJ, Campbell B, Collier J, Brincat M, Johnson IR. The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with the VOCAL-imaging program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:69-75.
147. Lee A, Sator M, Kratochwil A, Deutinger J, Vytiska-Binsdorfer E, Bernaschek G. Volumetry by transvaginal three-dimensional ultrasound. *Fertil Steril* 1997;68:831-5.
148. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. Defining endometrial growth during the menstrual cycle with three-dimensional ultrasound. *BJOG* 2004;111:944-9.
149. Jokubkiene L, Sladkevicius P, Rovas L, Valentin L. Assessment of changes in endometrial and subendometrial volume and vascularity during the normal menstrual cycle using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:672-9.

150. Yaman C, Sommergruber M, Ebner T, Pölz W, Moser M, Tews G. Reproducibility of transvaginal three-dimensional endometrial volume measurements during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1999;14:2604-8.
151. Bordes A, Bory AM, Benchaib M, Rudigoz RC, Salle B. Reproducibility of transvaginal three-dimensional volume measurements with virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) during ovarian stimulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:76-80.
152. Yaman C, Ebner T, Jesacher K, Obermayr G, Pölz W, Tews G. Reproducibility of three-dimensional ultrasound endometrial volume measurements in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:282-6.
153. Welsh A. Quantification of power Doppler and the index 'fractional moving blood volume' (FMBV). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:323-6.
154. Deane C. Placing value on pictures: what information is there in color flow images and how can we use it? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:189-90.
155. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine BK, et al. Determining the relationship between three-dimensional power Doppler data and true blood flow characteristics: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:540-50.
156. Alcázar JL. Three-dimensional power Doppler derived vascular indices: what are we measuring and how are we doing it? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:485-7.
157. Alcázar JL, Jurado M. Three-dimensional ultrasound for assessing women with gynecological cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2011;120:340-6.
158. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:633-9.
159. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:139-43.
160. Martins WP. Three-dimensional power Doppler: validity and reliability. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:530-3.
161. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine BK, et al. Evaluation of the effect of machine settings on quantitative three-dimensional power Doppler angiography: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:551-9.
162. Schulten-Wijman MJ, Struijk PC, Brezinka C, de Jong N, Steegers EA. Evaluation of volume vascularization index and flow index: a phantom study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:560-4.
163. Martins WP, Raine-Fenning NJ, Ferriani RA, Nastri CO. Quantitative three-dimensional power Doppler angiography: a flow-free phantom experiment to evaluate the relationship between color gain, depth and signal artifact. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:361-8.
164. Ohishi H, Hirai T, Yamada R, et al. Three-dimensional Power Doppler Sonography of Tumor Vascularity. *J Ultrasound Med* 1998;17:619-22.

165. Fleischer AC, Wojcicki WE, Donnelly EF, et al. Quantified Color Doppler Sonography of Tumor Vascularity in an Animal Model. *J Ultrasound Med* 1999;18:547-51.
166. Campbell S. Placental vasculature as visualized by 3D power Doppler angiography and 3D color Doppler imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:917-20.
167. Morel O, Pachy F, Chavatte-Palmer P, et al. Correlation between uteroplacental three-dimensional power Doppler indices and true uterine blood flow: evaluation in a pregnant sheep model. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:635-40.
168. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR. Quantifying the changes in endometrial vascularity throughout the normal menstrual cycle with threedimensional power Doppler angiography. *Hum Reprod* 2004;19:330-8.
169. Ng EH, Chan C, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Comparison of endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound between stimulated and natural cycles in the same patients. *Hum Reprod* 2004;19:2385-90.
170. Ng EH, Chan C, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Relationship between uterine blood flow and endometrial and subendometrial blood flows during stimulated and natural cycles. *Fertil Steril* 2006;85:721-7.
171. Alcázar JL. Three-dimensional ultrasound assessment of endometrial receptivity: a review. *Reprod biol endocrinol* 2006;4:56.
172. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, Klein O, Bonilla F. Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1999;14:2851-4.
173. Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G. Evaluation of endometrial receptivity during in-vitro fertilization using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:765-9.
174. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR. Endometrial and subendometrial perfusion are impaired in women with unexplained subfertility. *Hum Reprod* 2004;19:2605-14.
175. Wu HM, Chiang CH, Huang HY, Chao AS, Wang HS, Soong YK. Detection of the subendometrial vascularization flow index by threedimensional ultrasound may be useful for predicting the pregnancy rate for patients undergoing in vitro fertilization–embryo transfer. *Fertil Steril* 2003;79:507-11.
176. Ng EH, Chan C, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. The role of endometrial and subendometrial blood flows measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during IVF treatment. *Hum Reprod* 2006;21:167-70.
177. Ng EH, Chan C, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. The role of endometrial and subendometrial vascularity measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during frozen–thawed embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2006;21:1612-7.

178. Mercé LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril* 2008;89:111-7.
179. Lédée N, Chaouat G, Serazin V, et al. Endometrial vascularity by three-dimensional power Doppler ultrasound and cytokines: a complementary approach to assess uterine receptivity. *J Reprod Immunol* 2008;77:57-62.
180. Järvelä IY, Sladkevicius P, Tekay AH, Campbell S, Nargund G. Intraobserver and interobserver variability of ovarian volume, gray-scale and color flow indices obtained using transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:277-82.
181. Alcázar JL, Kudla MJ. Three-dimensional Vascular Indices Calculated Using Conventional Power Doppler and High-Definition Flow Imaging. Are There Differences? *J Ultrasound Med* 2010;29:761-6.
182. Mansour GM, El-Lamie IKI, El-Kady MA, El-Mekkawi SF, Laban M, Abou-Gabal AI. Endometrial volume as predictor of malignancy in women with postmenopausal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99:206-10.
183. Gruboeck K, Jurkovic D, Lawton F, Savvas M, Taylor A, Campbell S. The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:272-6.
184. Yaman C, Habelsberger A, Tews G, Polz W, Ebner T. The role of three-dimensional volume measurement in diagnosing endometrial cancer in patients with postmenopausal bleeding. *Gynecol Oncol* 2008;110:390-5.
185. Odeh M, Vainerovsky I, Grinin V, Kais M, Ophir E, Bornstein J. Three-dimensional endometrial volume and 3-dimensional power Doppler analysis in predicting endometrial carcinoma and hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2007;106:348-53.
186. Mercé LT, Alcázar JL, López C, et al. Clinical usefulness of 3-dimensional sonography and power Doppler angiography for diagnosis of endometrial carcinoma. *J Ultrasound Med* 2007;26:1279-87.
187. Alcázar JL, Galván R. Three-dimensional power Doppler ultrasound scanning for the prediction of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:44.e1-.e6.
188. Opolskiene G, Sladkevicius P, Jokubkiene L, Valentin L. Three-dimensional ultrasound imaging for discrimination between benign and malignant endometrium in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness of at least 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:94-102.
189. Lieng M, Qvigstad E, Dahl GF, Istre O. Flow differences between endometrial polyps and cancer: a prospective study using intravenous contrast-enhanced transvaginal color flow Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:935-40.
190. Mercé LT, Alcázar JL, Engels V, Troyano J, Bau S, Bajo JM. Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal three-dimensional ultrasonography and

-
- power Doppler angiography in stimulated and tumoral endometria: intraobserver reproducibility. *Gynecol Oncol* 2006;100:544-50.
191. Alcázar JL, Mercé LT, Manero MG, Bau S, López-García G. Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal 3-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography in stimulated and tumoral endometria: an interobserver reproducibility study. *J Ultrasound Med* 2005;24:1091-8.
 192. Galván R, Mercé LT, Jurado M, Mínguez JA, López-García G, Alcázar JL. Three-dimensional power Doppler angiography in endometrial cancer: correlation with tumor characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:723-9.
 193. Abou-Salem N, Elmazny A, El-Sherbiny W. Value of 3-Dimensional Sonohysterography for Detection of Intrauterine Lesions in Women with Abnormal Uterine Bleeding. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:200-4.
 194. Opolskiene G, Sladkevicius P, Valentin L. Two- and three-dimensional saline contrast sonohysterography: interobserver agreement, agreement with hysteroscopy and diagnosis of endometrial malignancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:574-82.
 195. Benacerraf BR, Benson CB, Abuhamad AZ, et al. Three- and 4-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology. Proceedings of the American Institute of Ultrasound in Medicine Consensus Conference. *J Ultrasound Med* 2005;24:1587-97.
 196. Valentin L. Imaging in gynecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:881-906.
 197. Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Nargund G, Campbell S. Three-dimensional sonographic and power Doppler characterization of ovaries in late follicular phase. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:281-5.
 198. Alcázar JL, García-Manero M, Pombo I, Laparte C, Jurado M. Ecografía tridimensional en la evaluación de los tumores de ovario. *Rev Med Univ Navarra* 2005;49:23-7.
 199. Bonilla F, Raga F, Osborne NG. Three-dimensional ultrasound evaluation of ovarian masses. *Gynecol Oncol* 1995;59:129-35.
 200. Hata T, Yanagihara T, Hayashi K, et al. Three-dimensional ultrasonographic evaluation of ovarian tumours: a preliminary study. *Hum Reprod* 1999;14:858-61.
 201. Alcázar JL, García-Manero M, Galván R. Three-dimensional sonographic morphologic assessment of adnexal masses: a reproducibility study. *J Ultrasound Med* 2007;26:1007-11.
 202. Sladkevicius P, Jokubkiene L, Valentin L. Contribution of morphological assessment of the vessel tree by three-dimensional ultrasound to a correct diagnosis of malignancy in ovarian masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:874-82.
 203. Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Does three-dimensional power Doppler ultrasound help in discrimination between benign and malignant ovarian masses? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:215-25.
 204. Alcázar JL. Tumor angiogenesis assessed by three-dimensional power Doppler ultrasound in early, advanced and metastatic ovarian cancer: A preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:325-9.

205. Suren A, Osmers R, Kuhn W. 3D Color Power Angio imaging: a new method to assess intracervical vascularization in benign and pathological conditions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:133-7.
206. Chou CY, Hsu KF, Wang ST, Huang SC, Tzeng CC, Huang KE. Accuracy of three-dimensional ultrasonography in volume estimation of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997;66:89-93.
207. Testa AC, Ferrandina G, Distefano M, et al. Color Doppler velocimetry and three-dimensional color power angiography of cervical carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:445-52.
208. Hsu KF, Su JM, Huang SC, et al. Three-dimensional power Doppler imaging of early-stage cervical cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:664-71.
209. Yagel S, Cohen SM, Messing B, Valsky DV. Three-dimensional and four-dimensional ultrasound applications in fetal medicine. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:167-74.
210. Greer B, Koh WJ, Abu-Rustum NR, et al. NCCN. Practice Guidelines in Oncology-v.1.2010. Uterine neoplasms. 2010.
211. Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumour markers in gynaecological cancers. *Maturitas* 2010;67:46-53.
212. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 2004;58:24-38.
213. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: Is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1328-34.
214. Kim HS, Park CY, Lee JM, et al. Evaluation of serum CA-125 levels for preoperative counseling in endometrioid endometrial cancer: a multi-center study. *Gynecol Oncol* 2010;118:283-8.
215. Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB, Lee HP. Use of preoperative serum CA-125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1501-5.
216. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH. Preoperative Serum CA-125 Levels in Treating Endometrial Cancer. *J Reprod Med* 2005;50:585-90.
217. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, et al. Can a Preoperative CA 125 Level Be a Criterion for Full Pelvic Lymphadenectomy in Surgical Staging of Endometrial Cancer? *Gynecol Oncol* 2002;86:28-33.
218. Han SS, Lee SH, Kim DH, et al. Evaluation of preoperative criteria used to predict lymph node metastasis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:168-74.
219. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical Pathologic Spread Patterns of Endometrial Cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035-41.

220. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between Surgical-Pathological Risk Factors and Outcome in Clinical Stage I and II Carcinoma of the Endometrium: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.
221. Lee KB, Ki KD, Lee JM, et al. The risk of lymph node metastasis based on myometrial invasion and tumor grade in endometrioid uterine cancers: a multicenter, retrospective Korean study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2882-7.
222. Lindauer J, Fowler JM, Manolitsas TP, et al. Is there a prognostic difference between depth of myometrial invasion and the tumor-free distance from the uterine serosa in endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2003;91:547-51.
223. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1265-72.
224. Loubeyre P, Undurraga M, Bodmer A, Petignat P. Non-invasive modalities for predicting lymph node spread in early stage endometrial cancer? *Surg Oncol* 2011;20:e102-8.
225. Doering DL, Barnhill DR, Weiser EB, Burke TW, Woodward JE, Park RC. Intraoperative evaluation of depth of myometrial invasion in stage I endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1989;74:930-3.
226. Franchi M, Ghezzi F, Melpignano M, et al. Clinical Value of Intraoperative Gross Examination in Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol* 2000;76:357-61.
227. Ghaemmaghami F, Aminimoghaddam S, Modares-Gilani M, Mousavi A, Khazaeipour Z, Fereidoni F. Assessment of gross examination and frozen section of uterine specimen in endometrial cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:685-9.
228. Fotiou S, Vlahos N, Kondi-Pafiti A, Zarganis P, Papakonstantinou K, Creatsas G. Intraoperative gross assessment of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer: Role of tumor grade and size. *Gynecol Oncol* 2009;112:517-20.
229. Traen K, Hølund B, Mogensen O. Accuracy of preoperative tumor grade and intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:739-41.
230. Vorgias G, Hintipas E, Katsoulis M, Kalinoglou N, Dertimas B, Akrivos T. Intraoperative gross examination of myometrial invasion and cervical infiltration in patients with endometrial cancer: decision-making accuracy. *Gynecol Oncol* 2002;85:483-6.
231. Egle D, Grisseemann B, Zeimet AG, Müller-Holzner E, Marth C. Validation of intraoperative risk assessment on frozen section for surgical management of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;110:286-92.
232. Quinlivan JA, Petersen RW, Nicklin JL. Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer. *BJOG* 2001;108:798-803.
233. Kucera E, Kainz C, Reinthaller A, et al. Accuracy of Intraoperative Frozen-Section Diagnosis in Stage I Endometrial Adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 2000;49:62-6.

234. Case AS, Rocconi RP, Straughn JMJ, et al. A Prospective Blinded Evaluation of the Accuracy of Frozen Section for the Surgical Management of Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2006;108:1375-9.
235. Sanjuán A, Cobo T, Pahisa J, et al. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion and histologic grade in endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging and frozen section. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:385-90.
236. Alcázar JL, Jurado M, López García G. Comparative study of transvaginal ultrasonography and CA 125 in the preoperative evaluation of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:210-4.
237. Kose G, Aka N, Api M. Preoperative Assessment of Myometrial Invasion and Cervical Involvement of Endometrial Cancer by Transvaginal Ultrasonography. *Gynecol Obstet Invest* 2003;56:70-6.
238. Arko D, Takac I. High Frequency Transvaginal Ultrasonography in Preoperative Assessment of Myometrial Invasion in Endometrial Cancer. *J Ultrasound Med* 2000;19:639-43.
239. Berretta R, Merisio C, Piantelli G, et al. Preoperative Transvaginal Ultrasonography and Intraoperative Gross Examination for Assessing Myometrial Invasion by Endometrial Cancer. *J Ultrasound Med* 2008;27:349-55.
240. Takac I. Transvaginal Ultrasonography With and Without Saline Infusion in Assessment of Myometrial Invasion of Endometrial Cancer. *J Ultrasound Med* 2007;26:949-55.
241. Chang SJ, Lee EJM, Kim WY, et al. Value of Sonohysterography in Preoperative Assessment of Myometrial Invasion for Patients With Endometrial Cancer. *J Ultrasound Med* 2010;29:923-9.
242. Alcázar JL, Galván R, Albela S, et al. Assessing Myometrial Infiltration by Endometrial Cancer: Uterine Virtual Navigation with Three-dimensional US. *Radiology* 2009;250:776-83.
243. Ascher SM, Reinhold C. Imaging of cancer of the endometrium. *Radiol Clin N Am* 2002;40:563-76.
244. Messiou C, Spencer JA, Swift SE. MR staging of endometrial carcinoma. *Clin Radiol* 2006;61:822-32.
245. Manfredi R, Gui B, Maresca G, Fanfani F, Bonomo L. Endometrial cancer: magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 2005;30:626-36.
246. Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, Sohaib SA. Imaging of endometrial adenocarcinoma. *Clin Radiol* 2006;61:545-55.
247. Lien HH, Blomlie V, Tropé C, Kaern J, Abeler VM. Cancer of the Endometrium: Value of MR imaging in Determining Depth of Invasion into the Myometrium. *Am J Roentgenol* 1991;157:1221-3.
248. Nakao Y, Yokoyama M, Hara K, et al. MR imaging in endometrial carcinoma as a diagnostic tool for the absence of myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 2006;102:343-7.

-
249. Ortashi O, Jain S, Emmannuel O, Henry R, Wood A, Evans J. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of preoperative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the Dorset Cancer Centre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:232-5.
 250. Hwang JH, Lee NW, Lee KW, Lee JK. Magnetic resonance imaging for assessment of deep endometrial invasion for patients with endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:537-41.
 251. Emlik D, Kiresi D, Özdemir S, Çelik Ç, Karaköse S. Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: Comparison of multi-section dynamic MR imaging using a three dimensional FLASH technique and T2-weighted MR imaging. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54:202-10.
 252. Frei KA, Kinkel K. Staging Endometrial Cancer: Role of Magnetic Resonance Imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:850-5.
 253. Hardesty LA, Sumkin JH, Nath ME, et al. Use of preoperative MR imaging in the management of endometrial carcinoma: cost analysis. *Radiology* 2000;215:45-9.
 254. Spencer JA, Messiou C, Swift SE. MR staging of endometrial cancer: needed or wanted? *Cancer Imaging* 2008;8:1-5.
 255. Zerbe MJ, Bristow R, Grumbine FC, Montz FJ. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:67-70.
 256. Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim C, Johns C, Nath M. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. *Am J Roentgenol* 2001;176:603-6.
 257. Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE. Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000;95:692-6.
 258. Lai CH, Yen TC, Chang TC. Positron emission tomography imaging for gynecologic malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:37-41.
 259. Horowitz NS, Dehdashti F, Herzog TJ, et al. Prospective evaluation of FDG-PET for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:546-51.
 260. Chao A, Chang TC, Ng KK, et al. 18F-FDG PET in the management of endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:36-44.
 261. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:560-6.
 262. Park JY, Kim EN, Kim DY, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:486-92.
 263. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a metaanalysis. *Radiology* 1999;212:711-8.

264. Kim SH, Kim HD, Song YS, Kang SB, Lee HP. Detection of Deep Myometrial Invasion in Endometrial Carcinoma: Comparison of Transvaginal Ultrasound, CT and MRI. *J Comput Assist* 1995;19:766-72.
265. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2004;35:649-62.
266. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A gynecologic oncology group study. *Cancer* 1995;75:81-6.
267. Abeler VM, Kjorstad KE. Endometrial Adenocarcinoma in Norway. A Study of a Total Population. *Cancer* 1991;67:3093-103.
268. Announcements. FIGO stages–1988 Revision. *Gynecol Oncol* 1989;35:125-7.
269. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. *Gynecol Oncol* 2009;115:325-8.
270. Gal D, Recio FO, Zamurovic D. The New International Federation of Gynecology and Obstetrics Surgical Staging and Survival Rates in Early Endometrial Carcinoma. *Cancer* 1992;69:200-2.
271. Zaino RJ, Kurman RJ, Herbold D, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Cancer* 1991;68:2293-302.
272. Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, et al. Prognostic factors and risk of extrauterine metastases in 3867 women with grade 1 endometrioid corpus cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:216.e1-.e5.
273. Humphrey MM, Apte SM. The use of minimally invasive surgery for endometrial cancer. *Cancer control* 2009;16:30-7.
274. Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. *Lancet Oncol* 2007;8:831-41.
275. Creasman WT. The current status of lymphadenectomy in the management of endometrial cancer. *Women's Health* 2011;7:33-5.
276. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: Is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1506-19.
277. Chan JK, Wu H, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Kapp DS. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106:282-8.
278. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. Therapeutic Role of Lymph Node Resection in Endometrioid Corpus Cancer. *Cancer* 2006;107:1823-30.
279. Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q, et al. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:457.e1-.e6.

280. Chan JK, Urban R, Cheung MK, et al. Lymphadenectomy in Endometrioid Uterine Cancer Staging How Many Lymph Nodes Are Enough? A Study of 11,443 Patients. *Cancer* 2007;109:2454-60.
281. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125-36.
282. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, et al. Nodal Distribution and Its Significance in FIGO Stage IIIc Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82:375-9.
283. Larson DM, Johnson KK. Pelvic and Para-aortic Lymphadenectomy for Surgical Staging of High-Risk Endometrioid Adenocarcinoma of the Endometrium *Gynecol Oncol* 1993;51:345-8.
284. Yokoyama Y, Maruyama H, Sato S, Saito Y. Indispensability of Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy in Endometrial Cancers. *Gynecol Oncol* 1997;64:411-7.
285. Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podratz KC. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol* 2004;92:833-8.
286. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11-8.
287. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud 2006. Disponible en: <http://www.msces/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm> 2006.
288. Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:87-95.
289. Folsom AR, Anderson KE, Sweeney C, Jacobs DR. Diabetes as a risk factor for death following endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:740-5.
290. Doménech J. UD 14: Medida del cambio: Análisis de diseños con medidas intrasujeto. In: Signo, ed. *Fundamentos de Diseño y Estadística* Barcelona; 2007.
291. Epstein E, Van Holsbeke C, Mascilini A, et al. Gray-scale and color Doppler ultrasound characteristics of endometrial cancer in relation to stage, grade and tumor size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:586-93.
292. Williams PL, Warwick R. Esplacnología. Organos reproductores femeninos. In: Alhambra Longman, ed. *Gray Anatomía*. Madrid; 1992:1562-76.
293. Van Schoubroeck D, Van der Bosch T, Scharpe K, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D. Prospective evaluation of blood flow in the myometrium and uterine arteries in the puerperium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:378-81.
294. Pirhonen J, Bergersen TK, Abdlenoor M, Dubiel M, Gudmundsson S. Effect of Maternal Age on Uterine Flow Impedance. *J Clin Ultrasound* 2005;33:14-7.
295. Miles KA, Williams RE. Warburg revisited: imaging tumour blood flow and metabolism. *Cancer Imaging* 2008;8:81-6.

296. Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, et al. Tumor Metabolism and Blood Flow Changes by Positron Emission Tomography: Relation to Survival in Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4449-57.
297. Doménech J. UD 3: Teoría y cálculo de probabilidades. Pruebas diagnósticas. In: Signo, ed. *Fundamentos de Diseño y Estadística*. Barcelona; 2007.
298. Delpech Y, Barranger E. Management of lymph nodes in endometrioid uterine cancer. *Curr Opin Oncol* 2010;22:487-91.
299. Williams SK, Rabbani F. Complications of Lymphadenectomy in Urologic Surgery. *Urol Clin N Am* 2011;38:507-18.
300. Querleu D, Leblanc E, Cartron G, Narducci F, Ferron G, Martel P. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1000 gynecologic cancer patients. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1287-92.
301. Akbayir O, Corbacioglu A, Numanoglu C, et al. Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma by transvaginal ultrasound. *Gynecol Oncol* 2011;122:600-3.
302. Weichert J, Hartge DR. Obstetrical Sonography in Obese Women: A Review. *J Clin Ultrasound* 2011;39:209-16.
303. Cerezo López E, Cano López JM, Escario Bajo F. Cuaderno I. Principios básicos físicos y técnicos de la ecografía diagnóstica. In: *Cuadernos de Ecografía*. Madrid: Encuentros Profesionales, S. L.; 1996.
304. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004;231:372-8.
305. Yahata T, Aoki Y, Tanaka K. Prediction of myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging, transvaginal ultrasonography, and gross visual inspection. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:193-5.
306. Ozdemir S, Celik C, Emlik D, Kiresi D, Esen H. Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer by transvaginal sonography, Doppler ultrasonography, magnetic resonance imaging and frozen section. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1085-90.
307. Doménech J, Navarro JB. UD 1. El modelo de regresión logística. In: Signo, ed. *Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa*. Barcelona; 2007.
308. Heller D, Hricak H. Cost-effectiveness of new technologies for staging endometrial cancer. *Eur Radiol* 2000;10 Suppl 3:381-5.

Apéndices

8. Apéndices

Apéndice I. Índice de tablas.

Tabla 1. Parámetros de vascularización y volumen 3D en hiperplasia y carcinoma endometrial.	54
Tabla 2. Estadiaje del adenocarcinoma de endometrio. FIGO 1988 ²⁶⁸ .	70
Tabla 3. Estadiaje del adenocarcinoma de endometrio. FIGO 2009 ²⁶⁹ .	71
Tabla 4. Pacientes no candidatas a cirugía excluidas del estudio.	101
Tabla 5. Datos demográficos de la muestra del estudio.	103
Tabla 6. Clasificación del IMC en la muestra del estudio.	103
Tabla 7. Estadística descriptiva de las características tumorales (n=89).	105
Tabla 8. Grado histológico en la muestra de biopsia diagnóstica.	106
Tabla 9. Grosor endometrial y media de grosor miometrial según variables demográficas.	113
Tabla 10. Grosor endometrial y media del grosor miometrial según grado histológico en tumores endometrioides.	114
Tabla 11. Volumen endometrial según variables demográficas.	118
Tabla 12. Volumen endometrial según grado histológico en tumores endometrioides.	119
Tabla 13. Análisis del volumen endometrial según estado menopáusico.	122
Tabla 14. Área bajo la curva y comparación entre las curvas ROC para detección de infiltración miometrial profunda.	125
Tabla 15. Puntos de corte de la curva ROC para detección de infiltración miometrial profunda.	125
Tabla 16. Área bajo la curva y comparación entre las curvas ROC para detección de alto grado histológico.	126
Tabla 17. Puntos de corte de la curva ROC para detección de alto grado histológico.	126
Tabla 18. Área bajo la curva y comparación entre las curvas ROC para detección de enfermedad en estadio avanzado.	127
Tabla 19. Puntos de corte de la curva ROC para detección de enfermedad en estadio avanzado.	128
Tabla 20. Área bajo la curva y comparación entre las curvas ROC para detección de ca-125 ≥ 35 U/ml.	128
Tabla 21. Puntos de corte de la curva ROC para detección de ca-125 ≥ 35 U/ml.	129
Tabla 22. Coeficientes de correlación intraclase de los índices de vascularización.	129
Tabla 23. Índices de vascularización 3D-PD (IV e IVF) según variables demográficas.	130
Tabla 24. Índice de flujo 1 y 2 según variables demográficas.	131
Tabla 25. IV según características tumorales.	132
Tabla 26. Puntos de corte de la curva ROC de IV para detección de alto grado histológico.	136
Tabla 27. IF 1 e IF 2 según características tumorales.	137
Tabla 28. Área bajo la curva e intervalos de confianza para detección de infiltración miometrial profunda.	141
Tabla 29. Área bajo la curva e intervalos de confianza para detección de alto grado histológico (G3).	142
Tabla 30. Puntos de corte de la curva ROC de IF 1 e IF 2 para detección de alto grado histológico.	142
Tabla 31. Área bajo la curva e intervalos de confianza para detección de enfermedad en estadio avanzado.	143
Tabla 32. Área bajo la curva e intervalos de confianza para detección de ca-125 ≥ 35 U/ml.	144
Tabla 33. IVF según características tumorales.	145
Tabla 34. Puntos de corte de la curva ROC de IVF para detección de alto grado histológico.	148

Tabla 35. Exactitud diagnóstica de la ecografía 3D para la detección de infiltración miometrial profunda.	151
Tabla 36. Exactitud diagnóstica de la resonancia magnética para la detección de infiltración miometrial profunda.	156
Tabla 37. Área bajo la curva y comparación entre las curvas ROC para detección de infiltración miometrial profunda.	158
Tabla 38. Análisis de regresión logística para infiltración miometrial profunda.	159

Apéndice II. Índice de figuras.

Figura 1. Tasa de incidencia ajustada por edad (por 100.000) en Europa. Extraído de ECO 2008 ¹ .	6
Figura 2. Tasa de mortalidad ajustada por edad (por 100.000) en Europa. Extraído de ECO 2008 ¹ .	7
Figura 3. Tasa de incidencia ajustada por edad (por 100.000) en el mundo. Extraído de Globocan 2008 ³ .	8
Figura 4. Tasa de mortalidad ajustada por edad (por 100.000) en el mundo. Extraído de Globocan 2008 ³ .	9
Figura 5. Carcinoma endometriode grado 1. Estructura glandular.	19
Figura 6. Carcinoma endometriode grado 3.	20
Figura 7. Carcinoma seroso papilar de endometrio. Émbolo vascular tumoral.	21
Figura 8. Carcinoma de células claras de endometrio.	22
Figura 9. Carcinoma mucinoso intraepitelial de endometrio.	23
Figura 10. Carcinoma mixto endometriode y de células claras.	23
Figura 11. Guía clínica para el manejo de la hemorragia postmenopáusica.	41
Figura 12. Algoritmo para el cálculo de los índices de vascularización.	48
Figura 13. Medición del tamaño uterino en modo B.	90
Figura 14. Situación de la caja de volumen sobre el contorno uterino.	91
Figura 15. Visualización de los planos de sección: longitudinal, transversal y coronal.	92
Figura 16. Cálculo del volumen. Establecimiento de los límites externos del volumen en el primer paso.	93
Figura 17. Cálculo del volumen. Valor final del volumen endometrial.	94
Figura 18. Cálculo de los índices de vascularización mediante la opción histograma.	94
Figura 19. Hidrometra persistente en paciente con cáncer de endometrio.	100
Figura 20. Imagen de mala calidad, considerada no apta para valoración y excluida del estudio.	101
Figura 21. Distribución de las pacientes según menopausia.	102
Figura 22. Distribución de las pacientes según hipertensión arterial y diabetes mellitus.	102
Figura 23. Distribución del IMC en la muestra del estudio.	104
Figura 24. Localización de la enfermedad según tipo histológico.	107
Figura 25. Diabetes mellitus según grado histológico.	108
Figura 26. Infiltración miometrial según grado histológico.	108
Figura 27. Nivel de ca-125 según infiltración miometrial.	109
Figura 28. Nivel de ca-125 según extensión de la enfermedad.	110
Figura 29. Invasión linfovascular según extensión de la enfermedad.	110
Figura 30. Nivel de ca-125 según enfermedad ganglionar.	111
Figura 31. Infiltración miometrial según enfermedad ganglionar.	111
Figura 32. Tipo de histología según enfermedad ganglionar.	112
Figura 33. Grosor endometrial y media del grosor miometrial según grado histológico en tumores endometrioides.	114
Figura 34. Grosor endometrial y media del grosor miometrial según infiltración miometrial.	115
Figura 35. Grosor endometrial y media del grosor miometrial según grado histológico.	115
Figura 36. Grosor endometrial y media del grosor miometrial según extensión de la enfermedad.	116
Figura 37. Grosor endometrial y media del grosor miometrial según nivel de ca-125.	117
Figura 38. Volumen endometrial según grado histológico en tumores endometrioides.	119

Figura 39. Volumen endometrial según infiltración miometrial.	120
Figura 40. Volumen endometrial según grado histológico.	120
Figura 41. Volumen endometrial según extensión de la enfermedad.	121
Figura 42. Volumen endometrial según nivel de ca-125.	122
Figura 43. Correlación entre las variables grosor endometrial y volumen tumoral.	124
Figura 44. Curva ROC para detección de infiltración miometrial profunda.	125
Figura 45. Curva ROC para detección de alto grado histológico (G3).	126
Figura 46. Curva ROC para detección de enfermedad en estadio avanzado.	127
Figura 47. Curva ROC para detección de ca-125 ≥ 35 U/ml.	128
Figura 48. Relación entre la diferencia de medias y la media de IF.	130
Figura 49. IV según el grado histológico en tumores endometrioides.	133
Figura 50. IV según el grado histológico.	134
Figura 51. Vascularización en un tumor endometrioide G1.	134
Figura 52. Vascularización en un tumor endometrioide G3.	135
Figura 53. Curva ROC del IV para detección de infiltración miometrial profunda.	135
Figura 54. Curva ROC del IV para detección de alto grado histológico (G3).	136
Figura 55. Curva ROC del IV para detección de enfermedad avanzada (estadio II o mayor).	137
Figura 56. Curva ROC del IV para detección de ca-125 ≥ 35 U/ml.	137
Figura 57. IF 1 e IF 2 según el grado histológico en tumores endometrioides.	139
Figura 58. IF 1 e IF 2 según el grado histológico.	139
Figura 59. IF 1 e IF 2 según el nivel de ca-125.	140
Figura 60. Valor de IF medio según el nivel de ca-125.	140
Figura 61. Curva ROC de IF 1 e IF2 para detección de infiltración miometrial profunda.	141
Figura 62. Curva ROC de IF 1 e IF2 para detección de alto grado histológico (G3).	142
Figura 63. Curva ROC de IF 1 e IF2 para detección de enfermedad en estadio avanzado.	143
Figura 64. Curva ROC de IF 1 e IF2 para detección de ca-125 ≥ 35 U/ml.	144
Figura 65. Curva ROC de la media de IF para detección de ca-125 ≥ 35 U/ml.	144
Figura 66. IVF según el grado histológico en tumores endometrioides.	146
Figura 67. IVF según el grado histológico.	146
Figura 68. Curva ROC de IVF para detección de infiltración miometrial profunda.	147
Figura 69. Curva ROC de IVF para detección de alto grado histológico (G3).	147
Figura 70. Curva ROC de IVF para detección de enfermedad en estadio avanzado.	148
Figura 71. Curva ROC de IVF para detección de ca-125 ≥ 35 U/ml.	149
Figura 72. Tumor endometrial estadio Ia, sin infiltración miometrial.	150
Figura 73. Tumor endometrial estadio Ib, con infiltración mayor del 50% del miometrio. Corte sagital.	150
Figura 74. Tumor endometrial estadio Ib, con infiltración mayor del 50% del miometrio. Corte transversal.	151
Figura 75. Grosor del endometrio según clasificación de la invasión miometrial.	152
Figura 76. Volumen del endometrio según clasificación de la invasión miometrial.	153
Figura 77. Tumor voluminoso mal clasificado como estadio Ib.	153
Figura 78. IMC según clasificación de la invasión miometrial.	154
Figura 79. Clasificación de la invasión miometrial y valor de ca-125.	154
Figura 80. Clasificación de la invasión e infiltración miometrial.	155
Figura 81. Clasificación de la invasión miometrial y patología que dificulta el diagnóstico.	155
Figura 82. Mioma uterino que afecta la valoración de la infiltración miometrial.	156
Figura 83. Grosor del endometrio según clasificación de la invasión miometrial con RM.	157
Figura 84. Curvas ROC de ecografía 3D y resonancia magnética para detección de infiltración miometrial profunda.	158

Figura 85. Árbol de decisión para el diagnóstico de la infiltración miometrial profunda en el cáncer de endometrio.

199

